

Année 1954

N°

1057

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

BOURGONNIER Lucie

Née le 20 Août 1906 à St-NAZAIRE (Loire-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

RETINOPATHIE DU PREMATURE

Conditions d'apparition -

Rôle de l'oxygénothérapie

Président

Monsieur le Professeur E. LEVY-COLAL

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BOURGONNIER
Prénom : Lucie

Date de soutenance :
N° d'ordre :

1

BOURGONNIER Lucie -
Rétinopathie du Prématuré.
Conditions d'apparition.
Rôle de l'oxygénothérapie.
PARIS Dact. in 4° 64 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

BOURGONNIER Lucie -
Rétinopathie du Prématuré.
Conditions d'apparition.
Rôle de l'oxygénothérapie.
PARIS Dact. in 4° 64 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P.

3

BOURGONNIER Lucie -
Rétinopathie du Prématuré.
Conditions d'apparition.
Rôle de l'oxygénothérapie.
PARIS Dact. in 4° 64 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

BOURGONNIER Lucie - -
Rétinopathie du Prématuré.
Conditions d'apparition.
Rôle de l'oxygénothérapie.
PARIS Dact. in 4° 64 p.
Thèse Méd. Paris 1954
N°
Ed. A.G.E.M.P.

Année 1954

N°

T H E S E

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

BOURGONNIER Lucie

Née le 20 Août 1906 à St-NAZAIRE (Loire-Inférieure)

Présentée et soutenue publiquement le

T I T R E

RETINOPATHIE DU PREMATURE

Conditions d'apparition -

Rôle de l'oxygénothérapie

Président

Monsieur le Professeur E. LEVY-COLAL

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN - BRINDEAU - CADENAT - CARNOT - CHABROL
CHEVASSU - CHIRAY - CLERC - DELBET - GOUGEROT (H) - GUILLAIN -
HARVIER - LAUBRY - LEMAITRE - LEMIERRE - LHERMITTE - LIAN -
LOEPER - MARION - MATHIEU - NOCQUOT - MULON - OLIVIER (E) -
OMBREDANNE - SANNIE - SEZARY - TANON -.

DOYEN Léon BINET (Membre de
l'Institut)

ASSESEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A)
Bactériologie	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education Nationale et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale	VERNE (J)
Cancérologie Médicale et Sociale	HUGUENIN (R)
Carcinologie	OBERLING (C)
(Hotel Dieu	BROCCQ (P)
Cliniques (Broussais	DE GAUDARD D'ALLAINES
Chirurgicales (Salpêtrière	MONDOR (H)
(Cochin	QUENU (J)
Clinique Chirurgicale Réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de Cardiologie	DONZELOT (E)
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Or- thopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie Pleuro-pulmonaire ..	MONOD (R)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de Neuro-Chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Puréiculture	LELONG (M)
Clinique des Maladies cutanées et Syphilitiques	DEGGS (R)
Clinique des Maladies du Sang	CHEVALIER (P)
Clinique des Maladies du Système nerveux .	ALAJOUANINE (T)
Clinique des Maladies des Enfants	DEBRE (R)
Cliniques des Maladies infectieuses ...	MOLLARET (P)
Cliniques des maladies mentales et de l'Encéphale	DELAY (J)

Clinique du Diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R)
Clinique Gynécologie	FUNCK-BRENTANO
Clinique Médicale d'Hydro-climatologie Thérapeutique	JUSTIN-BESANCON
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
(Tarnier	LANTUEJOL (P)
Cliniques Obstétricales (Baudelocque	LEVY-SOLAL (E)
(Port-Royal	LACOMME (M)
Clinique Ophtalmologique	ELTIER (E)
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN (A)
Clinique Physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)...	RICHEL (C)
Clinique Psychiatrique Infantile	HEUYER (C)
Clinique Rhumatologique	COSTE (F)
Clinique Stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique Thérapeutique Médicale	LEMAIRE
Clinique Urologique	FEY (B)
Embryologie	GIROUD (A)
Génétique	LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie .	MOUQUIN (M)
Histologie	CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de la première enfance .	CATHALA (J)
Hygiène et Médecine Préventive	JOANNON (C)
Médecine du Travail	DESCILLE (H)
Médecine Légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale	GAILLIARD (H)
Pathologie Chirurgicale	N
Pathologie Exotique	LAVIER (G)
Pathologie Expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie et Thérapeutique Générales	N
Pharmacologie et matière Médicale	HAZARD (R)
Physico-Chimie Médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A)
Physiologie	SINET (L)
Physique Médicale	STROHL (A)
Radiologie Médicale	DESGREZ (H)
Technique Chirurgicale	MOULONGUET (P)
Thérapeutique	TURPIN (R)
Chaire de la Clinique Médico-Sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES -ET AGREGES

Anatomie	(DELMAS (A)
	(DEBEYRE (J)

Anatomie Pathologie	(GAUTHIER- VILLARS (Mello P. Pr. s, Ch. (BUSSE (F) (GOUYGOU (PASQUELLE (R) (NEVOT (A) (BOURLIERE (ETTORI (J) Pr.s;Ch. (JAYLE(MF) Pr. s. Ch. (SCHAPIRA (G) (DUPERRAT (BUIILLARD Pr.s. Ch. (COUJARD (R) (DEBRAY (C) (BOYER (DUPARIS (M) (DEROBERT (L) (HADENGUE (GAULTIER (M) (DAVID (SEZE (S. de) (GRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (H) (MERCIER (R) (PAVINA (J) (VARANGOT (J) (MORIN (OFFRET (G) (DESVIGNES (P) (JUDET (HALPHEN (E)P.s.ch. (AUBRY (MADURO (R) (BRUMPT (L) (CHABAUD (ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J) (HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (OLIVIER (Cl) (PADOVANI (P) (LORTAT-JACOB (POILLEUX (M) (ROUX (RUDIER (J.C) (VERNE (J.M.) (MERKLEN (P) (BERNARD (J) (BOUDIN (G)
Bactériologie	
Biologie Médicale	
Chimie Médicale	
Dermato-Syphiligraphie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Médecine Légale	
Neuro-Chirurgie	
Neurologie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Parasitologie	
Parasitologie Coloniale	
Pathologie Chirurgicale	
Pathologie Expérimentale	

		(CASTAIGNE (P)
		(CONTE (M)
		(DECOURT (J)
		(DOMART (A)
		(BREYFUS (Gilbert)
		(FAUVERT (R)
Pathologie Médicale		(HAMBURGER (J)
		(KOURILSKY (R)
		(MILLIEZ (P)
		(PERRAULT (P)
		(RAMBERT (P)
		(THIEFFRY (St.)
		(TURIAF (J)
		(LAROCHE
		(PEQUIGNOT
		(LAMOTTE
Pédiatrie		(LAPLANE (R)
		(MARIE (J)
Pharmacologie		(LEVY Molle Pr. s. ch.
		(CHEYMOL (J.H.) Pr. s. ch.
Physique Médicale		(DJOURNO (A)
		(GOUGEROT (L)
Physiologie		(BARGETON (D) Pr. s. Ch.
		(PARROT (J.L.)
Phtisiologie		(KREIS
Psychiatrie		(BARUK (H)
Psychiatrie Infantile		(MICHAUX (L)
Stomatologie		(CHAPUT Mme
		(CERNEA
Puériculture		(JOSEPH
Thérapeutique		(PERRAULT Chargé de
		l'enseignement.
Urologie		(KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (clinique Chirurgicale), LE LORRIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique).

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale	(AMELINE (A)
	(MENEGAUX (G)
	(PATEL (J)
	(SICARD (A)

MM.

Clinique Médicale	(BROUET (G)
	(CACHERA (R)
	(GARCIN (J)
	(HUGUENEAU (M)
	(MERCHAL (G)
	(SOULIE (E)
Clinique Obstétricale	(DIGONNET (L)
	(EGALLE (G)
Clinique Ophtalmologique	RENART (G)
Clinique Urologique	COUVELAIRE (R)

MM.

Secrétaire de la Faculté	MOREL (J)
Secrétaire Adjoint	Helle CHANTREUIL (G)

Conservateur	Dr. A. HAHN
Bibliothécaires	M. DOUAN (G), Hellos
	DUMAITRE (P), GOICHON (AM)
	LE NOIR (G), PETIN (F)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL

Professeur de Clinique Obstétricale
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux

Qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse élaborée
dans son service.

A Monsieur le Docteur A. MINKOWSKI

Médecin Assistant des Hôpitaux

Maître de Recherches à l'Institut National d'Hygiène

Qui m'a inspiré cette thèse

A Madame le Docteur B. AUVERT

Ophthalmologiste Assistant des Hôpitaux

Qui a fait tous les examens
ophtalmologiques relatés dans
cette thèse, et dont le concours
m'a été précieux.

A mon Ami

Monsieur le Docteur J. NOUAILLE

Médecin des Hôpitaux.

A mes maîtres dans les Hôpitaux

Stage : Monsieur le Professeur P. FUNCK BRENTANO

Monsieur le Docteur LEIBOVICI

Externat : Monsieur le Docteur BENDA

Monsieur le Professeur SOULIE

Monsieur le Professeur H. BENARD

Monsieur le Professeur R. DEBRE

Monsieur le Docteur BOUCHET

Monsieur le Professeur M. LAMY

INTRODUCTION

La rétinopathie du prématuré qui, dans sa forme grave, aboutit à la fibroplasie rétrocrystallinienne plus ou moins complète et par suite à la cécité, reste un des graves problèmes de l'élevage des prématurés, plus spécialement de ceux dont le poids de naissance est inférieur à 1500 g.

La question est complexe, car de nombreux facteurs s'intriquent, et les théories les plus variées se sont succédé quant à son étiologie et à sa prévention éventuelle.

Nous les rappellerons brièvement. Actuellement, la grande majorité des auteurs semblent centrer le problème et leurs recherches sur l'oxygène et ses dangers, bien que certains fassent, de l'oxygénothérapie bien conduite, un moyen de lutte efficace contre l'évolution de cette terrible maladie.

Au Centre de Prématurés de la Clinique Baudelocque, depuis 1951, nous avons à déplorer 9 cas de cécité complète, sur un total de 256 enfants survivants, pesant moins de 2000 gr. à la naissance. C'est pourquoi nous avons voulu essayer de nous rendre compte de la possibilité de retrouver dans nos observations, la part imputable à l'oxygène, qu'il s'agisse de sa concentration dans les incubateurs, de la durée de l'oxygénothérapie ou bien de l'anoxie, impossible à chiffrer mais indiscutable, étant donné les antécédents obstétricaux, l'anémie ou les troubles respiratoires constatés.

Nous avons également recherché s'il existait ou non, dans nos observations, une coïncidence avec d'autres éléments en relation avec la prématurité, tels que la persistance, pendant quelques semaines, de restes de la capsule vasculaire du cristallin et l'apparition d'angiomes cutanés.

Dans la première partie de notre travail, nous ferons donc un rapide exposé de la question : historique, description clinique et anatomo pathologique des lésions oculaires; nous rappellerons les hypothèses étiologiques, les théories cherchant à expliquer l'évolution de la maladie, les expérimentations qui ont été faites et les essais thérapeutiques.

Puis dans la seconde partie, nous essaierons de dégager les conditions d'apparition de la maladie dans les cas du Centre de Prématurés de la Clinique Baudelocque, en rapprochant nos chiffres des statistiques faites ailleurs et en comparant autant que possible, les enfants de poids analogue.

Mais nous savons qu'il est difficile de conclure, étant donné la diversité et le petit nombre des observations, et surtout l'intrication des différents facteurs jouant certainement leur rôle dans l'installation et l'évolution de cette redoutable maladie.

PREMIERE PARTIE

I - HISTORIQUE

C'est TERRY qui, le premier, a réellement individualisé la maladie en 1942; mais l'on trouve dans la littérature médicale de la fin du 19ème siècle et du début du 20ème, peut-être même dès 1851 dans un cas relaté par HOWARD, des descriptions se rapportant vraisemblablement à des cas de fibroplasie plus ou moins complète.

Ces descriptions portent des noms variés : rétinite métastatique, repli rétinien falciforme congénital, formation de tissu conjonctif dans le vitré, ou encore pseudogliome dont l'origine infectieuse n'apparaît pas (Aubaret 1922).

Au cours de ces dix dernières années, la maladie a pris une telle extension, que de multiples observations en ont été données tant en France qu'à l'étranger.

Dans une première période, jusqu'en 1949 environ, après la première description donnée par TERRY, d'une membrane fibreuse, derrière le cristallin, qu'il avait observée chez des prématurés de faible poids de naissance, de nombreux auteurs s'attachèrent à décrire des cas plus ou moins semblables. Mais ce n'est que petit à petit que se dégagait l'entité connue maintenant sous le nom de rétinopathie du prématuré, aboutissant parfois à la fibroplasie.

C'est ainsi qu'en 1946, REESE et PAYNE décrivent une maladie ressemblant à la fibroplasie de TERRY, qu'ils appellent hyperplasie du vitré primitif.

KRAUSE, la même année, publie une série de cas avec formation d'une membrane rétrocristallinienne et accompagnés de déficiences nerveuses, vasculaires et squelettiques, qu'il appelle dysplasie encéphalo-ophtalmique.

En 1949 REESE sépare en deux entités, la fibroplasie rétrocristallinienne et l'hyperplasie du vitré primitif; l'année suivante il en sépare une troisième, qu'il appelle dysplasie rétinienne.

Mais c'est à OWENS et OWENS que revient le mérite d'avoir, vers la même époque, décrit le développement clinique de la maladie qui pendant plusieurs années, n'avait été connue qu'à son stade terminal.

Les examens systématiques du fond d'oeil, pratiqués chez les prématurés depuis lors, permirent de suivre l'évolution de la maladie, et de toutes parts affluèrent les observations.

LELONG et ses collaborateurs, furent les premiers en France à signaler des cas de la maladie. CROSSE, en Angleterre, RYAN, en Australie, et beaucoup d'autres, vinrent ajouter leurs cas, à ceux décrits par les Américains, et peu à peu s'affirma la notion que la fibroplasie n'est que le dernier stade d'une maladie de la rétine et du corps vitré, évoluant en plusieurs semaines, régressant souvent spontanément quand l'atteinte n'a pas été trop grave, toute l'évolution se faisant dans les premiers mois de la vie du prématuré.

Parallèlement, les recherches anatomo-pathologiques, faites au début sur des yeux, au stade terminal de la maladie, parfois énucléées en raison d'un diagnostic de tumeur maligne, se firent plus systématiques.

En 1951, FRIEDENWALD et ses collaborateurs, REESE et ELODI, publièrent leurs observations faites sur des yeux d'enfants ayant atteint différentes phases de la maladie, celle-ci ayant été dépistée à l'ophtalmoscope avant le décès de l'enfant. D'autres auteurs BOUSQUET et LAUPUS, HEATH, apportèrent leurs observations, discutant la pathogénie.

Car en définitive, une fois la maladie bien connue dans ses manifestations, c'est là que réside le problème; et depuis une dizaine d'années, on a exploré dans ce but, de multiples facteurs accusés tour à tour d'être à l'origine de la maladie : facteurs congénitaux, facteurs infectieux, méthodes d'élevage, alimentation, déficiences hormonales ou vitaminiques.

On a essayé selon les hypothèses faites, différentes thérapeutiques, sans succès. Actuellement, les recherches sont, semble-t-il surtout centrées sur l'oxygène. Nous reprendrons ces questions, après avoir rappelé plus en détail, les aspects cliniques et anatomo-pathologiques de la maladie.

II - CLINIQUE

La description ophtalmologique est actuellement bien mise au point.

Voici celle qu'en donne B. AUVERT, qui, depuis trois ans et demi, examine systématiquement le fond d'oeil de nos prématurés, chaque semaine chez les très petits et chez ceux qui ont le moindre signe oculaire, tous les quinze jours chez les autres.

"La rétinopathie du prématuré n'existe pas à la naissance mais apparaît quelque temps après. Dans les jours qui suivent la naissance, l'examen du fond d'oeil n'est pas toujours possible :

- soit que la cornée n'ait pas encore acquis sa transparence normale;

- soit qu'elle se dessèche dès qu'on écarte les paupières;
- soit qu'une réaction conjonctivale au nitrate d'argent gêne l'examen;
- soit qu'enfin, persiste la partie antérieure de la capsule vasculaire du cristallin.

Chez les prématurés de moins de 1.200 g., le réseau vasculaire du cristallin existe toujours plus ou moins complet; il apparaît sur la lueur rouge du fond d'oeil, comme un très fin réseau noir, réseau à disposition radiaire dont les extrémités s'anastomosent en formant des anses à concavité périphérique; il met 2 à 3 semaines pour se résorber complètement.

Voici l'aspect du fond d'oeil du prématuré dans les jours qui suivent la naissance : la papille est blanche ou grisâtre, parfois un peu floue, parfois soulignée par un liseré pigmenté. Le réseau choroïdien est assez net. La région maculaire ne se distingue pas du reste de la rétine. L'ensemble de celle-ci est pâle, et la périphérie rétinienne apparaît blanchâtre et oedemateuse. Les artères rétiniennes sont très fines, à peine visibles; dès qu'on s'éloigne de la papille, elles disparaissent; les veines, plus foncées, sont même reconnues; mais artères et veines se ramifient très peu; les troncs principaux donnent seulement quelques collatérales. Les vaisseaux hyaloïdiens, quelquefois visibles les premiers jours, régressent très rapidement. Il semble donc exister au début de la vie du prématuré une mauvaise vascularisation de la rétine : le système hyaloïdien a régressé avant que le système rétinien soit capable d'assurer complètement la nutrition de la rétine, surtout dans sa partie périphérique.

DATE DE DEBUT -

C'est entre la troisième et cinquième semaine après la naissance que l'on peut constater les premiers signes de la rétinopathie du prématuré; quelquefois plus tard, vers la sixième ou la huitième semaine; toujours avant la dixième semaine. Beaucoup d'auteurs s'accordent pour dire que la date de début est d'autant plus tardive que le poids de naissance de l'enfant est plus faible.

La maladie va évoluer en deux phases : une phase active, une phase cicatricielle.

PHASE ACTIVE -

Schématiquement, on lui décrit différents stades :

- stade I : dilatation et tortuosité des vaisseaux rétinien.
- stade II : modifications périphériques : hémorragies et néovaisseaux.
- stade III : trouble du vitré, soulèvement de la rétine périphérique.
- stade IV : décollement de rétine en quadrant, en circonférence, une partie de la rétine restant cependant en place.
- stade V : décollement de rétine total.

En fait, ces différents stades peuvent s'intriquer; toutes les rétinopathies n'évoluent pas de la même façon, et surtout, à tous les stades, sauf au dernier, la régression complète ou partielle est possible; nombre de rétinopathies ne dépassent pas le stade II ou III, et guérissent sans séquelles ou avec des séquelles minimales.

Voici pratiquement ce que l'on observe :

Sur les deux yeux ensemble, ou l'un après l'autre, on voit apparaître des modifications vasculaires : les artères deviennent sinueuses, tortueuses. Parfois tout en reste là. La maladie ne dépasse pas le stade I. Pendant quelques semaines, cet aspect persiste, puis il s'atténue peu à peu et le fond d'oeil de l'enfant reprend un aspect normal. Dans d'autres cas, les signes s'aggravent : les stades II et III sont atteints, les artères devenant de plus en plus flexueuses formant de véritables boucles, tandis que les veines deviennent monstrueuses, 5 ou 6 fois plus grosses que normalement. La rétine périphérique forme un bourrelet blanchâtre et saillant, au contact duquel les vaisseaux rétinien s'épanouissent en de multiples petites branches disposées en éventail, en balai touffu. Ces vaisseaux néoformés n'anastomosent aux branches de division des vaisseaux voisins, des branches artérielles peuvent s'anastomoser aux branches veineuses. Des hémorragies se produisent, en flammèches ou en larges flaqes. Le réseau choroïdien apparaît irrégulier, fourni en certains points, aplaque en d'autres. Il existe alors un peu de photophobie qui rend l'examen plus difficile, une légère exophtalmie traduisant sans doute une turgescence des vaisseaux orbitaires; la pupille se dilate moins bien à l'homatropine; l'iris est parfois anormalement vascularisé. On a l'impression d'un processus vasculaire qui ne s'étend pas seulement à la rétine mais qui atteint tout l'oeil et même l'orbite. Il semble que les vaisseaux rétinien n'arrivant pas à vasculariser la périphérie de la rétine, doivent, devant cet obstacle, se subdiviser. Les artères doivent amener davantage de sang et avec plus de force. Cette hypertension du système artériel retentirait sur le système veineux, et ultérieurement sur le reste de l'oeil et de l'orbite.

A ce stade, la régression est encore possible : les modifications des vaisseaux s'atténuent et disparaissent; le bourrelet blanchâtre périphérique s'estompe, les hémorragies se résorbent. L'enfant finit par guérir complètement ou avec des séquelles discrètes.

Mais parfois la maladie poursuit son évolution : les veines ne sont plus reconnaissables, d'énormes hémorragies rétiniennes ou pré-rétiniennes se produisent au voisinage même de la papille, tandis qu'à la périphérie, les néovaisseaux quittent le plan rétinien et pénètrent dans le vitré. Celui-ci est trouble, de grosses masses blanc grisâtre l'envahissent, ou une hémorragie massive s'y produit. Des décollements de rétine vont apparaître, en quadrant, en circonférence, s'accompagnant parfois de déchirures importantes.

Quelquefois, la régression se fait : des décollements étendus se réappliquent en partie; mais des séquelles presque toujours graves, grèveront alors le pronostic fonctionnel ultérieur. Parfois l'évolution progresse encore : la rétine entière se décolle; attirée en avant, elle vient se placer derrière le cristallin, formant une membrane blanchâtre rétrocristallinienne à la surface de laquelle on voit des vaisseaux ou des hémorragies. Des modifications secondaires se produisent et on aboutira à l'aspect de fibroplasie rétrocristallinienne.

Il faut signaler quelques formes cliniques particulières :

- formes exsudatives, avec de grosses masses blanchâtres qui progressent d'arrière en avant et de la périphérie vers le centre; les veines sont très dilatées mais il y a peu ou pas d'hémorragies; c'est l'œdème de la rétine qui paraît responsable du décollement.
- formes hémorragiques, où l'on voit des hémorragies nouvelles apparaître à chaque examen; la périphérie de la rétine ne paraît pas se soulever, mais au contraire se recroqueviller sur elle-même; les décollements sont dus à des rétractions vitréennes entraînant le tissu rétinien.
- formes apparemment unilatérales : des modifications vasculaires sont apparues sur les deux yeux, mais la maladie régresse assez vite d'un côté tandis qu'elle poursuit son évolution sur l'autre œil.

PRONOSTIC -

Peut-on chez un prématuré qui présente une rétinopathie en évolution, porter un pronostic, prévoir à quel stade la régression se fera et quelle sera l'importance des séquelles?

C'est très délicat et l'évolution de la maladie est souvent capricieuse. Il est cependant quelques signes de gravité qui devraient faire redouter la constitution d'une fibroplasie complète.

Ce sont :

- le myosis et la mauvaise dilatation de la pupille à l'homatropine,
- le trouble du vitré,
- l'aggravation des signes à chaque nouvel examen,
- l'extension des hémorragies au pôle postérieur.

Au contraire, si à des examens répétés, les lésions ne s'aggravent pas, on pourra espérer une régression importante.

De toutes façons, la phase active de la maladie dure plusieurs mois et un bilan approximatif des séquelles ne pourra être fait que sur un enfant ayant atteint l'âge de 5 ou 6 mois.

PHASE CICATRICIELLE -

Si la rétinopathie des prématurés est une maladie qui fréquemment régresse et guérit même parfois complètement, elle laisse cependant dans nombre de cas des séquelles d'intensité très variable. Tous les intermédiaires existent entre la petite anomalie rétino-vitréenne périphérique n'entraînant aucun trouble fonctionnel et la fibroplasie complète bilatérale transformant le prématuré en aveugle.

On peut classer les séquelles de la rétinopathie du prématuré en 4 groupes :

- les séquelles minimales qui ne retentiront pas sur la fonction du globe oculaire,
- les séquelles moyennes qui entraîneront un déficit fonctionnel,
- les séquelles importantes faisant de l'enfant un amblyope,
- la fibroplasie complète.

Les deux yeux ne sont pas toujours atteints de façon symétrique : un oeil peut représenter une fibroplasie complète et sur l'autre des séquelles plus ou moins importantes, un oeil peut être normal et l'autre avoir une séquelle discrète ou une fibroplasie complète.

Les séquelles minimales.

Elles se traduisent par une petite masse de tissu opaque siégeant dans le vitré, au contact de la périphérie de la rétine. Il faut un examen ophtalmoscopique soigneux, sous dilatation atropinique maxima pour découvrir cette petite lésion caractéristique qui permettra d'affirmer que l'ancien prématuré a bien fait une rétinopathie, mais que celle-ci n'a pas dépassé les stades I ou II.

Les séquelles moyennes -

Quelquefois les lésions sont plus évidentes : il existe un petit décollement périphérique qui exerce une traction sur l'ensemble de la rétine, et la papille déformée prend un aspect pseudo-calcébonateux. L'acuité visuelle de l'enfant dépendra alors du retentissement sur la région maculaire, de la traction subie par la rétine. Les anomalies de pigmentation de la rétine, pâle par endroits, hyperpigmentée en d'autres, un aspect dégénératif de la macula pourront également s'observer comme séquelles de rétinopathie.

Enfin on voit avec une fréquence anormale, survenir chez les anciens prématurés, qu'ils aient présenté ou non une rétinopathie, des strabismes, des myopies fortes qu'aucun antécédent familial n'explique.

Les séquelles importantes -

Elles sont constituées par des décollements occupant un secteur important de la rétine.

Ces décollements sont souvent falciformes et la rétine est soulevée par un gros pli rétinien ou un bande fibreuse, vascularisée qui s'étend jusqu'à la papille; parfois la bande fibreuse passe en pont au devant de la papille pour s'insérer dans le quadrant rétinien opposé. Un tractus fibreux peut également réunir entre eux deux secteurs de rétine décollée.

Plus rarement, le décollement atteint toute la périphérie, et on voit en arrière du cristallin un anneau de tissu opaque au centre duquel le fond d'oeil est visible.

La partie de la rétine qui reste en place n'a jamais un aspect tout à fait normal et le segment antérieur de l'oeil est modifié : la chambre antérieure est moins profonde que normalement.

Les enfants dont les deux yeux sont atteints de cette manière sont de grands amblyopes; leur vision ne dépasse pas 1/10; nystagmus, myopie, strabisme aggravent encore le déficit visuel.

Enfin on a pu voir des décollements partiels se compléter dans les années qui suivent : KING a vu deux malades qui avaient conservé une acuité visuelle de 1/10 pendant 5 ans, devenir subitement aveugles, en complétant leur décollement.

I. fibroplasie complète -

La fibroplasie complète, terme ultime de la rétinopathie du prématuré, entraîne, si elle est bilatérale, la cécité.

Les enfants atteints de fibroplasie bilatérale complète sont aisément reconnaissables : ils sont photophobes, redoutent l'examen et se frottent constamment les yeux avec les mains; leur motilité oculaire est incoordonnée; la protusion des globes qui existait à la phase active de la maladie a fait place à une enophtalmie avec microphthalmie. Les globes sont en effet petits et enfoncés dans l'orbite. Les pupilles généralement dilatées ne réagissent pas à la lumière. Une masse blanchâtre, constituée par la rétine décollée, occupe la pupille; cette membrane est rétrocrystallinienne et repousse le cristallin en avant; de ce fait la chambre antérieure est très étroite, presque inexistante, l'iris et le cristallin touchent presque la cornée.

Sous dilatation maxima à l'homatropine, on aperçoit parfois la couronne des procès ciliaires qui ont été étirés par la rétine rétractée. Généralement la masse blanchâtre occupe toute l'aire pupillaire; quelquefois une petite partie de celle-ci est libre et dans une zone étroite on peut obtenir un peu de lueur pupillaire rouge. Sur la masse blanchâtre, on distingue parfois des vaisseaux ou une hémorragie.

Des complications, synéchies ou troubles tensionnels modifient parfois l'aspect des globes atteints de fibroplasie rétrocrystallinienne. Les synéchies peuvent être postérieures ou antérieures.

Les synéchies postérieures peuvent être, d'après KING, de deux types :

Dans le premier, les tractus fibreux partent de la face antérieure de l'iris et vont à la face antérieure du cristallin. Ces tractus se développeraient suivant les restes de la partie antérieure de la capsule vasculaire du cristallin, et seraient d'apparition très précoce, survenant au cours de la phase active de la maladie.

Dans le second, il s'agit de synéchies postérieures banales, reliant la face postérieure de l'iris et le bord même de la pupille à la face antérieure du cristallin. Elles ne diffèrent pas des synéchies apparaissant au cours d'une iridocyclite, mais se forment en dehors de toute poussée d'iridocyclite; elles semblent être le résultat de la pression mécanique qui s'exerce sur le cristallin, poussé en avant et venant appuyer sur l'iris.

Malgré les adhérences entre l'iris et le cristallin, on a rarement l'aspect d'iris en tomate, peut-être parce que l'humeur aqueuse est sécrétée en faible quantité. Tantôt il n'existe qu'une ou deux synéchies; tantôt il en existe de nombreuses et quand on tente de dilater la pupille, celle-ci

apparaît comme festonnée. Au début, on peut voir les synéchies lâcher sous l'influence des mydriatiques, plus tard elles résistent au traitement.

Les synéchies antérieures se voient quand la chambre antérieure a disparu et que cristallin et iris viennent au contact de la cornée. A ce stade, la cornée s'opacifie, le cristallin présente des altérations pathologiques, et souvent des phénomènes d'hypertension oculaire apparaissent : globe rouge, congestif, hypertendu, douloureux; l'enfant souffre, pleure, maigrit; le peu de vision qui pouvait persister disparaît. Il est rare de voir se constituer une buphtalmie; le plus souvent, l'état de glaucome est transitoire et fait place à l'atrophie du globe; là aussi, il semble qu'il y ait un défaut de sécrétion d'humour aqueuse par atrophie du corps ciliaire.

Le pronostic de la rétinopathie du prématuré, au stade de fibroplasie complète est très sombre; si la fibroplasie est bilatérale, l'enfant est aveugle et son éducation posera des problèmes difficiles à résoudre; cependant il ne faut pas oublier que la plupart des rétinopathies n'aboutissent pas à la fibroplasie; nombre d'entre elles peuvent guérir complètement ou laisser des séquelles discrètes."

III - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Si les descriptions cliniques sont nombreuses, les descriptions anatomo-pathologiques sont relativement rares, étant donné la survie de la plupart des enfants atteints. Mais un nombre suffisant de pièces ont été étudiées, à l'heure actuelle, pour que l'on ait une idée assez nette des lésions. On peut ainsi comparer les différents stades histologiques et ophtalmoscopiques.

On peut citer, entre autres, les travaux de FRIEDENWALD et OWENS qui examinèrent 17 yeux à différents stades; ceux de HEATH, de DIXON et PAUL, ceux de REESE, BLODI, et LOCKE qui comparèrent les yeux de 10 prématurés (décédés entre le 41^e et 125^e jour après la naissance et chez lesquels le diagnostic de rétinopathie avait été fait cliniquement) à ceux de plus de 200 nouveau-nés, prématurés ou à terme, décédés quelques jours ou quelques heures après la naissance, ou même mort-nés.

- Phase active -

Au début, les lésions sont limitées à la couche des fibres nerveuses de la rétine : on y constate un épaissement diffus avec des plages de prolifération de l'endothélium capillaire, formant parfois des amas "glomérulaires", et tout autour, un nombre anormal de cellules gliales. Parfois, on y trouve également des zones d'œdème et des hémorragies.

A une phase plus avancée, cette même couche est considérablement épaissie (plusieurs fois l'épaisseur normale). Les néovaisseaux s'étendent sur la surface de la rétine et pénètrent à l'intérieur du vitré, qui, d'après REESE serait un véritable pôle d'attraction pour ces néovaisseaux.

Ce processus vasculaire peut atteindre les proportions d'un angiome dont on retrouve au microscope, toutes les caractéristiques histologiques.

Puis apparaissent des hémorragies sur la rétine et même dans le vitré, des décollements de la rétine, mais on ne constate jamais de processus inflammatoires.

Au stade terminal, la rétine est complètement décollée, formant de nombreux replis et venant jusqu'au cristallin.

- Phase cicatricielle -

Secondairement, des fibroblastes envahissent cette masse qui aboutit à une sorte de membrane solidement organisée.

L'espace compris entre les feuillets rétinien décollés se comble de productions exsudatives, puis fibreuses.

Dans l'ensemble, les descriptions anatomo-pathologiques sont assez concordantes, les différents auteurs discutent cependant sur le mécanisme initial des lésions; les uns, HEATH en particulier pensent que l'évolution a pour point de départ, une rétine immature incomplètement différenciée dans la région de l'ora serrata et dont la membrane limitante est incomplète et même souvent absente.

D'autres (REESE, BLODI et LOCKE) ne retrouvent pas les anomalies de l'ora serrata et attribuent les lésions de la membrane limitante, qu'ils constatent également, à des autolyses post mortem.

Quant au début réel des lésions, si cliniquement il semble y avoir toujours un certain temps de latence, peut-être n'est-ce dû qu'au fait que le point de départ est très périphérique et non visible à l'ophtalmoscope.

REESE, BLODI et LOCKE, étudiant comparativement des yeux d'enfants morts après le diagnostic clinique de rétinopathie, et des yeux d'enfants mort-nés, ou décédés dans les premières heures, ont trouvé chez deux enfants (dont un mort-né de 1950 g.) des lésions absolument identiques à celles des premiers stades de la maladie; ce qui semblerait prouver que celle-ci peut exister dès la naissance, bien que cliniquement elle ne soit jamais visible immédiatement.

Ce fait mériterait d'être confirmé, car, s'il l'était, il constituerait un argument de première importance en faveur de la possible origine foetale et non toujours post-natale de la maladie.

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Si, l'orsqu'on a suivi les différentes phases de la maladie, le diagnostic de rétinopathie du prématuré n'offre pas de difficulté, il peut être moins aisé, quand on voit l'enfant pour la première fois au stade de la fibroplasie, de différencier celle-ci, des autres maladies qui provoquent une désorganisation de la rétine et du vitré.

On peut alors discuter principalement :

- la persistance avec hyperplasie du vitré primitif, mais celle-ci se voit surtout chez des enfants nés à terme, et elle est unilatérale;
- la dysplasie rétinienne, sans relation non plus avec la prématurité, et accompagnée, en général, d'autres malformations, en particulier cérébrales;
- et enfin, le gliome de la rétine et les pseudo-gliomes d'origine infectieuse, mais le contexte clinique et l'absence d'antécédents de prématurité, permettent en général d'orienter le diagnostic.

Il faut se rappeler aussi que certaines hémorragies rétinienne constatées dès la naissance, mais sans modifications des vaisseaux, et qui ne résorbent assez rapidement, sont sans rapport avec la rétinopathie du prématuré.

V - ETIOLOGIE

Avant d'aborder cette question complexe, nous rappellerons combien l'incidence de la maladie est sujette à variation. Il est difficile de comparer des statistiques qui ne sont pas

faites dans les mêmes conditions, certaines ne tenant compte de la maladie qu'à un stade avancé, d'autres au contraire, quand l'examen systématique est mieux fait, ne laissant passer aucun cas même régressif.

Mais cependant, on est frappé par le fait que selon les régions, et même parfois selon les hôpitaux dans une même ville, et selon les années, les chiffres sont très différents.

C'est ainsi qu'OWENS et OWENS examinant 120 enfants nés entre 1935 et 1944, de poids de naissance inférieur à 2.000 gr., ne trouvent pas une seule fibroplasie, la maladie n'ayant débuté dans leur hôpital qu'en 1945.

Dans d'autres hôpitaux, les ophtalmologistes, avertis de la maladie, font des examens systématiques pendant des années avant de découvrir le premier cas : au Canada, on n'en signale qu'à partir de 1948, en Angleterre, de 1949; les premiers cas cités en Suède datent de 1948, en Hollande, de 1950, en Espagne de 1951.

En France, LELONG et ses collaborateurs en firent les premières observations dès 1950, mais certains centres de prématurés ignorent encore complètement la maladie, et dans l'ensemble, bien que de nombreux cas soient cités, la maladie fait moins de ravages en Europe qu'aux Etats-Unis à la même époque; actuellement on estime là-bas que le 1/3 des enfants d'âge préscolaire qui sont aveugles, doivent leur cécité à cette redoutable maladie.

Evidemment, le développement surprenant d'une maladie pour ainsi dire inconnue quelques années auparavant, est liée à la survie plus grande des prématurés de faible poids, mais le pourcentage de survie de ceux-ci, n'a pas augmenté dans des proportions comparables à celui des rétinopathies. Aussi a-t-on cherché de toutes parts, quelles pouvaient les causes de cette évolution surprenante.

Mais, si l'incidence et la distribution de la maladie sont des plus variables, il est cependant quelques points bien établis.

- POIDS DE NAISSANCE -

La fréquence est d'autant plus grande que le poids de naissance est plus petit. Cela ressort de presque toutes les statistiques.

Par exemple : OWENS et OWENS en 1950 donnaient les chiffres de 16% dans le groupe pesant moins de 3 livres à la naissance et de 8% dans le groupe pesant entre 3 et 4 livres.

UNSWORTH : 29% et 10% dans des groupes de poids similaire .

Les statistiques de l'Ecole de Puériculture de Paris, du 1er Janvier 1948 au 1er Octobre 1953, donnait la répartition suivante :

Poids de naissance	Nbre de prématurés	Fibroplasie complète		Séquelles particielles		Rétinopathies régressives	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
inf. à 1000	21	6	28,5%	0	0	5	23,8%
1001 à 1250	99	15	15 %	3	3%	21	21,2%
1251 à 1500	238	12	5%	8	3,3%	35	15%
1501 à 1800	420	5	1,1%	3	0,7%	28	6,6%
1801 à 2000	241	2	0,8%	0	0	1	0,4%
TOTAUX	1.049	40	3,9%	14	1,3%	90	8,8%

L'incidence est donc nettement fonction du poids de naissance.

Mais cependant, dans des groupes de poids de naissance relativement élevés, on trouve parfois des pourcentages de 20% (BOSTON Lying-in Hospital entre 1943 et 1947) donc aussi forts que ceux donnés pour les prématurés de très petit poids.

PREMATURITE -

La prématurité semble aussi un facteur à peu près constant, mais on cite quelques cas chez des enfants nés à terme (10 sur 238 cas de fibroplasie cités par King). REESE, UNSWORTH, DIXON et PAUL en ont constatés aussi.

FACTEURS CONGENITAUX -

Hérédité :

Tous les auteurs semblent d'accord pour ne pas voir dans la fibroplasie, une tare héréditaire. On ne cite en général pas de cas dans une même fratrie, si ce n'est chez des jumeaux. KRAUSE cependant en a connu 2 cas dans une même famille; et B. AUVERT également en a vu chez deux soeurs non jumelles, et qui plus est, toutes nées à terme.

Race

Celle-ci, tout au moins aux Etats-Unis, semble jouer un rôle, la maladie étant beaucoup plus fréquente chez les blancs que chez les noirs. Pas un seul cas à l'hôpital de la Charité à la Nouvelle-Orléans où la majorité des nourrissons sont noirs, et sur 190 enfants dans une série de SPERT à N.W.-YORK, seulement 2 noirs.

Et cependant, la proportion de naissances prématurées est plus forte dans la population nègre.

Par contre, RYAN, en Australie, n'a pas trouvé la moindre différence d'une race à l'autre.

Antécédents maternels.

On a d'abord soupçonnée les différentes causes de la prématurité et étudié l'influence que pouvaient avoir les grossesses gemellaires, la toxémie gravidique, les décollements placentaires, le placenta praevia, la rupture prématurée des membranes.

Mais la conclusion de ces recherches a été que la prématurité en elle-même et non le facteur déclenchant l'accouchement prématuré, pouvait être incriminé.

On n'a pas trouvé de corrélation nette entre une maladie maternelle infectieuse ou métabolique, avant ou pendant la grossesse. On n'en a pas trouvé non plus avec l'âge de la mère, ni avec les traitements éventuellement reçus par celle-ci pendant sa gestation, ni avec les circonstances obstétricales, en particulier la multiparité, ou du moins, on peut relever des avis absolument contradictoires sur ces questions.

Il semble cependant que certains auteurs, INGALLS, KLEIN, SZEWCZYK en particulier, attachent à la souffrance foetale avant ou au cours de l'accouchement, une importance assez grande en raison de l'anoxie dont elle est le témoin. Nous en reparlerons plus loin.

Les recherches sur l'influence de la saison, de la gémellité, du sexe, n'apportent rien de positif : la proportion assez élevée de jumeaux dans les enfants atteints, est essentiellement liée à la prématurité, la gémellité étant une cause fréquente de l'accouchement prématuré. Parfois la maladie n'atteint qu'un seul jumeau; ce serait, d'après certains, lorsque la grossesse est bivitelline, et l'on cite l'exemple de triplés, dont 2 qui étaient monozygotes furent atteints, alors que le 3ème qui avait un placenta séparé, fut indemne.

Malformations congénitales -

Pensant qu'il s'agissait peut-être d'une malformation congénitale, on a recherché s'il en existait d'autres, chez les enfants atteints, et si le pourcentage des malformés était plus élevé chez eux; mais rien de net n'apparaît dans les statistiques.

Angiomes cutanés -

Une malformation a particulièrement retenu l'attention, c'est l'angiome cutané, constaté fréquemment chez les prématurés, plus fréquemment, semble-t-il que chez les enfants à terme.

REESE et ses collaborateurs, frappés par l'aspect histologique des lésions rétinienne rappelant l'hémangiome, étudièrent cette question, et trouvèrent des angiomes cutanés chez 25% de leurs malades atteints gravement.

Devant cette coïncidence, REESE suggérait que la lésion primaire de la rétinopathie, était un hémangiome, trouvant aux 2 affections beaucoup d'analogies, en particulier l'apparition après un temps de latence, et la possibilité de régression spontanée.

Dans cette même voie, les recherches anatomo-pathologiques de HEATH, avaient révélé, chez des enfants prématurés aveugles, la présence, en différents points du corps, d'hamartomes, qu'il définissait "comme une accumulation de tissu vasculaire, normal comme emplacement, mais excessif comme développement, sans tendance à la croissance maligne".

Mais beaucoup d'autres, dont HESS, KING, KINSEY et ZACHARIAS ne retrouvent pas cette fréquence inusitée d'angiomes cutanés chez les enfants atteints de fibroplasie.

Fragilité vasculaire -

Il est un autre caractère vasculaire lié à la prématurité qui a retenu l'attention des observateurs.

Les recherches de YLLPÖ, MOLLISSET, MINKOWSKI avaient montré que la fragilité capillaire du prématuré est d'autant plus grande que le poids de naissance est plus petit. Des études capillaroscopiques de la peau du prématuré montrèrent de plus des différences entre le dessin vasculaire cutané du prématuré et celui du nouveau-né à terme : vaso-dilatation veineuse surtout, allant de pair avec la fragilité des petits vaisseaux, qui sont peut-être des facteurs prédisposant aux lésions vasculaires constatées au niveau de la rétine.

Mais à l'épreuve de la ventouse de LAVOLLAY, la fragilité vasculaire des enfants atteints, n'est pas plus grande que celle des témoins, et les autres manifestations de cette fragilité vasculaire, en particulier les hémorragies intra-crâniennes, ne sont pas en règle associées à la maladie.

Les traitements par l'adrénochrome (Lelong) ou la vitamine E, facteurs anti-fragilité vasculaire, n'ont pas donné de résultat.

Etat clinique de l'enfant -

Les avis des différents observateurs sur l'influence que peut avoir l'état clinique de l'enfant sont assez discordants.

Pour certains, une réanimation, des crises de cyanose, des troubles respiratoires accentués, des troubles digestifs ou une infection sévère, n'ont aucune corrélation avec l'installation éventuelle d'une rétinopathie. (RYAN, KRAUSE, UNSWORTH).

Pour d'autres, au contraire, il semble que les enfants atteints aient été dans l'ensemble plus difficiles à élever.

Par exemple, KINSEY et ZACHARIAS montrent que la durée moyenne du séjour au centre de prématurés, est nettement plus longue pour les enfants atteints que pour ceux qui sont indemnes, et que ceux-ci ont nécessité moins de soins tels que perfusions ou hypodermoclyses.

SZEWOCZYK, nous le reverrons plus loin à propos de l'hypoxie, attache la plus grande importance à l'état de l'enfant, les troubles respiratoires, voire la simple obstructions nasale, ou l'anémie, étant, à son avis, des facteurs primordiaux.

Mais il semble bien, en tous cas, dans l'état actuel des choses, qu'on puisse éliminer tout agent infectieux comme facteur responsable de la maladie, bien que l'apparition soudaine de celle-ci, et ses variations en gravité, aient pu faire suspecter une origine microbienne ou virale.

TECHNIQUES D'ELEVAGE -

Alimentation -

On a cherché, en particulier, si l'alimentation au lait de femme ou au lait de vache, changeait l'incidence de la maladie.

Les travaux de HEPNER, de BEEM et SMITH avaient montré en effet que le lait de vache, plus riche en sels minéraux, provoquait une prise de poids, voire même des oedèmes, dus à la rétention de chlorure de sodium, qui disparaissaient quand l'enfant était remis au lait de femme.

A Chicago, au Lying-in Hospital, l'incidence des fibroplasies totales avec cécité, semble avoir été nettement influencée par le régime : sur 103 enfants, pesant moins de 1500 g. à la naissance, ayant reçu un lait ne contenant pas plus de 20 mEq. de sodium : 7 aveugles; sur 48 enfants de poids analogue, ayant reçu du lait contenant 56 mEq. de sodium : 21 aveugles.

Cette observation remonte à plusieurs années, et depuis 3 ans, dans ce même hôpital, on ne donne plus qu'un lait peu riche en électrolytes, et le pourcentage des cécités est tombé à moins de 3%.

Une expérience menée à l'Ecole de Médecine du Texas, avait donné des résultats similaires : sur 17 enfants recevant un régime hyperélectrolytique (56 mEq. de sodium au litre) 15 décollements de rétine; sur 12, avec un régime moins riche en électrolytes : 4 seulement.

KRAUSE avait suggéré que la rétinopathie était peut-être liée à une perturbation métabolique; l'insuffisance de l'élimination rénale du prématuré pouvant être aggravée par un apport excessif en électrolytes et avoir pour conséquence un œdème rétinien engendrant ensuite une perturbation du développement des vaisseaux, au niveau de la rétine immature. (cf. expériences de Hepner sur le jeune chat).

KRAUSE appuyait sa théorie par l'exemple de lésions oculaires rappelant le développement d'une fibroplasie, qui s'étaient produites chez un enfant gravement brûlé et mal soigné : rétinite exsudative suivie d'un décollement de rétine complet.

Mais si effectivement le pourcentage de fibroplasie était très fort au "New-York Hospital" où l'on ne donnait que du lait de vache aux nourrissons, il n'y en avait pas un seul cas à la Nouvelle-Orléans, où le même régime était appliqué; et COXON et CROSSE en avaient par contre constatés chez des enfants n'ayant reçu que du lait de femme. Il en est de même à Paris à l'Ecole de Puériculture et à la Clinique Baudelocque.

Beaucoup d'autres statistiques ne montrent pas davantage de coïncidence entre un régime exclusif au lait de vache et un nombre élevé de rétinopathie.

Exline et Harrington, de leur côté, avaient incriminé la trop forte chute de poids des premiers jours, ayant constaté de nombreux cas dans des centres où une diète prolongée 2 à 3 jours était la règle, alors qu'à la Nouvelle-Orléans où l'on commençait l'alimentation 12 heures après la naissance, il n'y en avait pas.

HEATH également était partisan d'une alimentation précoce, pensant qu'un mauvais bilan nutritionnel pouvait favoriser la maladie rétinienne.

En fait, rien n'a pu être prouvé, ni dans un sens ni dans l'autre, le nombre de cas s'étant multiplié aussi bien dans des centres où aucun changement n'avait été apporté à la date de début de l'alimentation.

Lumière -

On s'est demandé également, si la lumière n'était pas un facteur nocif pour une rétine immature; mais d'assez nombreux essais faits en maintenant les enfants à l'obscurité, ou avec un bandeau sur les yeux, pendant plusieurs semaines, n'ont pas donné le moindre résultat.

L'action nocive de la répétition des examens à l'ophtalmoscope, n'a pas été non plus mise en évidence, et cette hypothèse a été définitivement écartée.

Transfusions -

Les lésions de la rétinopathie étant essentiellement vasculaires, on a beaucoup discuté, et l'on discute encore le rôle possible des transfusions, celles-ci pouvant provoquer une surcharge vasculaire, et par là des dilatations et hémorragies.

HEPNER, expérimentant sur le jeune chat, avait obtenu, par des perfusions de sérum physiologique répétées 2 fois par jour, et des transfusions massives à raison de 2 par semaine, non seulement des oedèmes périphériques importants, et parfois des oedèmes pulmonaires mortels, mais aussi des lésions oculaires rappelant celles de la rétinopathie du prématuré.

Il avait constaté également que des transfusions faites au cours de la phase active de la maladie, étaient fréquemment suivies d'aggravation marquée. De leur côté, MALLEK et SPOHN constatent que tous les enfants atteints avaient reçu précocement et à plusieurs reprises des transfusions.

Mais là encore, les avis sont partagés. Bien des auteurs, EXLINE et HARRINGTON entre autres, qui transfusent systématiquement tout enfant dont l'hémoglobine descend à moins de 10 g pour 100, n'observent cependant pas de fibroplasie, et par contre bien des enfants atteints dans d'autres centres, n'ont jamais été transfusés.

Déficiences vitaminiques et hormonales -

- Vitamine A : Warkany et Schraffenberger avaient obtenu en carenant en vitamine A des portées de jeunes rats, des lésions oculaires rappelant, d'assez loin, il est vrai, la rétinopathie du prématuré.

Aussi a-t-on envisagé comme facteur étiologique la possibilité d'une carence en vitamine A. Le fait que la réserve hépatique en vitamine A, est faible chez le prématuré, et que l'absorption des graisses et par suite de la vitamine A est beaucoup moins efficace chez lui que chez le nouveau-né à terme, rendait cette hypothèse plausible. Mais malgré une administration massive de vitamine A rendue cependant mieux absorbable (CLIFFORD et WELLER) grâce à un véhicule miscible à l'eau (alcool ou propylène glycol) on n'obtint aucun résultat.

- Vitamine E : Encore plus que la vitamine A, la vitamine E, si nécessaire à l'organisme jeune d'après tous les travaux expérimentaux, a longtemps retenu l'attention des chercheurs.

On se souvient en effet de l'encéphalo malacie avec oedème, hémorragies, plages de nécrose dans le système nerveux central, provoquée chez le jeune poulet par une carence en vitamine E.

OWENS et OWENS, en particulier, faisaient remarquer combien le régime des prématurés apportait peu de cette vitamine : lait écrémé, mauvaise absorption des graisses, joints au fait que l'usage de certaines substances telles que la vitamine A et les sels de fer, pouvait augmenter les besoins en vitamine E.

Rappelant la susceptibilité du jeune poulet à la carence vitaminique, alors que celle-ci, sur un animal plus âgé, a peu d'action, ils suggéraient l'action possible de cette même carence chez le prématuré, mais une fois de plus : multiples contrôles faits et résultats contradictoires.

Les uns (KINSEY et OWENS) constatent une légère amélioration, les autres nient toute action prophylactique, et même certains (LA MOTTE, TYNER) se demandent si une surcharge n'est pas nocive.

- Vitamines hydrosolubles et fer -

Cet effet nocif de surcharge a été aussi évoqué en ce qui concerne les vitamines hydrosolubles et le fer.

KINSEY et ZACHARIAS constatant une augmentation de la maladie semblant coïncider avec une administration systématique de sels de fer et de vitamines hydrosolubles, s'étaient demandé si cet apport n'était pas nocif.

Mais la contre épreuve, en supprimant toute adjonction de vitamines, n'apporta aucun changement.

Le rôle des déficiences ou des excès vitaminiques a donc été en définitive écarté.

- Hormones surrénales. La vogue dont bénéficièrent cortisone et ACTH à propos de tant de maladies, fit essayer celles-ci contre la fibroplasie.

Le raisonnement était le suivant : le prématuré a une insuffisance en hormones hypophysaire et surrénale. De plus il brusquement privé des hormones maternelles qui apparaissent dans le placenta pendant les 3 derniers mois de la grossesse.

D'autre part, l'hypersurréalisme inhibe la croissance des capillaires, et expérimentalement, l'administration de cortisone à fortes doses, retardent la cicatrisation.

On pouvait donc imaginer que le processus de prolifération vasculaire du début de la rétinopathie, serait inhibé par l'ACTH ou la cortisone, et on essaya les deux par voie générale, ajoutant même localement la cortisone en collyre.

Les espoirs furent grands au début, mais ils furent vite déçus, et après avoir été essayée par beaucoup, cette thérapeutique, qui provoqua quelques accidents mortels, en raison des trop fortes doses employées, fut abandonnée.

Oxygène -

Le rôle joué par l'oxygène (sa déficience ou son excès) dans la pathogénie de la rétinopathie du prématuré, est une question qui a été ces dernières années très controversée.

Des points de vue opposés se sont succédé, la plus grande confusion a longtemps régné, le même auteur constatant souvent des faits semblant s'opposer formellement, et si à l'heure actuelle, une certaine unanimité se fait autour des dangers de la suroxygénation du prématuré, bien des points restent encore inexplicés.

I - Rôle de l'hypoxie -

a) prénatale -

On a d'abord pensé au danger de l'hypoxie. Dès 1948, pour beaucoup d'auteurs, c'est elle qui est un des facteurs fondamentaux de la maladie; l'hypoxie pouvant agir, soit directement en affectant la nutrition de tissus particulièrement sensibles à une insuffisance d'oxygène, comme l'avaient bien montré les travaux expérimentaux de Turnbull (effets de l'anémie rétinienne expérimentale chez le rat) soit indirectement, en favorisant des lésions de la paroi vasculaire, provoquant oedème et extravasation (Rudolph et Sirlin.)

Les expériences de INGALLS, soumettant des souris gestantes à une atmosphère à basse pression d'oxygène et provoquant ainsi chez les souriceaux nouveau-nés des lésions oculaires, vasculaires et rétinienues, ayant une certaine analogie avec celles des prématurés, venaient appuyer la théorie d'après laquelle l'anoxie pré ou paranatale, pourrait être un des agents primordiaux de la maladie.

On soulignait la relation entre les cas de fibroplasie et la souffrance foetale due à une toxémie gravidique, un placenta praevia ou des hémorragies répétées pendant la grossesse.

a) hypoxie post-natale -

Campbell, dans une étude sur la croissance du système vasculaire, rapporte qu'en soumettant des rats nouveau-nés à une basse pression d'oxygène, on provoque des bourgeonnements capillaires partant des veines rétinienues.

Or, l'anémie qui apparaît plus ou moins tôt, mais de façon constante chez le prématuré de faible poids, les troubles respiratoires infectieux ou dus à l'immaturité des centres et des poumons, fréquemment observés chez le prématuré, sont autant de facteurs d'hypoxie.

Les statistiques de l'Ecole de Puériculture à Paris, parues en 1952, font nettement ressortir un plus fort pourcentage de rétinopathies chez les enfants ayant eu une anoxie sévère de plus ou moins longue durée, cliniquement constatée.

	Nb're de prématurés	Rétinopathies régressives		Fibroplasies totales ou partielles	
		Nb're	%	Nb're	%
anoxie sévère cliniquement	120	22	18	18	15
aucun accident clinique d'anoxie	359	20	5,5	14	3,9

C'est aussi l'avis de MINKOWSKI et AUVERT (Presse Médicale 1953).

Pour SZENCZYK, le fait est si évident qu'il associe toujours l'épithète d'hypoxique à la rétinopathie du prématuré. Son expérience porte sur plus de 800 prématurés, et il affirme que la seule cause des cas de rétinopathie qu'il a constatés à l'hôpital "Christian Welfare" de Saint-Louis, est l'hypoxie.

Pour lui, la vaso dilatation, premier stade de la maladie n'est qu'un phénomène compensateur. La rétine incomplètement développée, a des besoins élevés en oxygène. Si l'apport est insuffisant, les vaisseaux se dilatent. Si le besoin se prolonge, apparaissent œdème, transsudat, hémorragies,

et tout le cycle de la maladie peut se dérouler aboutissant au décollement de la rétine et à la fibroplasie.

Si les besoins sont satisfaits à temps, la vasodilatation cesse et la maladie ne se développe pas; et il cite de nombreux cas où l'oxygénothérapie a amené la guérison.

Toujours d'après SZEWCZYK, l'hypoxie peut résulter naturellement de tous les facteurs invoqués plus haut, pré et post-nataux et il insiste en particulier sur l'importance de l'anémie et des perturbations respiratoires, voire de la simple obstruction nasale; mais l'hypoxie peut même ne pas être décelable cliniquement, n'être que "relative" et il entend par là, un phénomène directement lié à l'administration d'oxygène.

Ce phénomène se produirait quand, après avoir acclimaté l'enfant à une concentration élevée d'oxygène (plusieurs jours d'apports nécessaires pour aboutir à ce résultat) on l'en retire trop rapidement, sans laisser au métabolisme tissulaire le temps de s'adapter au changement de tension à laquelle se font les échanges.

Cette hypoxie relative, admise par certains observateurs (ROSSI, TOBLER, RYAN, BADROSSIAN, JEFFERSON) est discutée par d'autres qui ont vu s'installer la maladie alors que l'enfant était toujours sous l'oxygène, ou longtemps après son retrait de l'incubateur (BOUSQUET, LAUPUS, LELONG, LONG).

A cela, SZEWCZYK rétorque que l'hypoxie "relative" peut être due, non seulement au brusque retrait de l'oxygène, mais encore aux trop grandes variations de la concentration dans l'incubateur; il est très difficile en effet d'en contrôler et d'en assurer la constance.

A ce propos, il fait remarquer combien il est peu aisé en pratique d'assurer une concentration fixe dans l'incubateur, même avec un débit d'oxygène stable. La mesure fréquente avec un appareil du type BECKMAN, par exemple, peut en faire la preuve.

La concentration varie en effet en raison de l'entrée de l'air ambiant, qui dépend de multiples facteurs : dimensions des ouvertures ménagées dans la paroi de l'incubateur. D'après ZANEN et MEUNIER, avec un même débit de 8 litres/minute on obtient 38% dans une Isolette belge et 75% dans une Isolette américaine) manœuvres plus ou moins fréquentes des manchettes ou du couvercle (plus ou moins étanches) pour donner des soins à l'enfant : température de la pièce où se trouve l'incubateur : si celle-ci diminue de façon importante, du même coup, la concentration d'oxygène dans l'incubateur diminue, si par contre elle se rapproche de la température de l'incubateur, les échanges sont moins rapides et la concentration augmente.

Dans les incubateurs de type "Isolette", on arrive à maintenir une concentration assez constante, à condition toutefois que le personnel soit très attentif, s'assurant fréquemment en particulier que le débit n'a pas varié spontanément et qu'aucune fuite ne se produit. Mais il est évident que dans ceux du type

"Armstrong" les variations sont très grandes et se répètent plusieurs fois dans la journée.

Lorsque la distribution d'oxygène est assurée par une canalisation, une concentration constante est déjà difficile à assurer. Que dire dans le cas où l'on ne dispose que d'obus? Les variations de pression provoquent inmanquablement des variations dans le débit, et bien souvent l'obus n'est renouvelé que lorsqu'il est vide, après une attente plus ou moins longue.

Si l'on tient compte de tous ces facteurs, on voit donc que, même apparemment maintenu sous oxygène, l'enfant a pu être soumis à plusieurs reprises à de grandes variations de concentration d'oxygène qui constituent autant "d'agressions hypoxiques".

II - Rôle de la suroxygénation.

Si l'hypoxie a été très vite accusée d'être un facteur étiologique prédominant, ce qui a sans aucun doute incité à se servir de l'oxygène de façon intensive, il faut attendre 1951 pour qu'apparaisse le danger d'élever le prématuré dans une atmosphère enrichie en oxygène.

CAMPBELL, un des premiers, semble-t-il, suggère que l'oxygène est peut-être toxique pour les grands prématurés, une augmentation du métabolisme due à une concentration élevée d'oxygène pouvant provoquer des mitoses, et une croissance cellulaire exagérée.

D'autres auteurs font remarquer que les besoins des tissus du fœtus "in utero" sont normalement satisfaits avec un taux d'oxygène nettement inférieur à celui dont dispose l'organisme à l'air libre, et que par conséquent trop d'oxygène est peut-être toxique pour les tissus immatures.

Rappelons à ce propos, qu'un organisme adulte supporte très mal une suroxygénation de longue durée; celle-ci provoquant des manifestations respiratoires et nerveuses; chez l'animal, la mort peut survenir en quelques jours, du seul fait de la suroxygénation.

Mais l'attention est surtout attirée par l'augmentation extraordinaire des cas de fibroplasie, maladie inconnue quelques années auparavant; particulièrement aux Etats-Unis où les conditions d'élevage bénéficient le plus des progrès techniques et de la multiplication des incubateurs avec oxygénation continue, et où le pourcentage d'enfants gravement atteints s'élève à des taux presque incroyables (33% des enfants pesant moins de 1.500 gr. à la naissance dans certaines statistiques de 1948 et 1949).

RYAN remarque que la maladie est apparue à Melbourne avec ses incubateurs, et l'application systématique de l'oxygénothérapie intensive. Il en réduit l'usage aux seuls enfants cyanosés, et il n'a plus de cas de fibroplasie.

A Oxford, HOULTON constate également que l'augmentation des cas coïncide avec une augmentation de l'administration d'oxygène.

CAMPBELL cite l'exemple d'un hôpital où l'oxygène est donné très largement et où la fibroplasie atteint 18% des enfants alors que dans un autre où peu d'oxygène est administré, 7% seulement sont touchés.

CROSSE (1951) constate que 12 sur 14 de ses cas avaient reçu de l'oxygène de façon continue.

ZACHARIAS, dans sa revue générale parue en 1952 constate qu'il n'y a pas d'exemple d'hôpital ayant une forte incidence de fibroplasie, sans usage d'oxygène.

Par contre, les centres n'utilisant que peu ou pas d'oxygène, ont les meilleurs statistiques, dit SZEWczyk lui-même, pourtant toujours attaché à la théorie de l'hypoxie, et qui fait de l'oxygénothérapie bien conduite, un moyen efficace de lutte contre la maladie.

De fait, GIRAUD, à Marseille (communication à la Société de Pédiatrie du 1er Juin 1954) qui n'en donne que pendant quelques jours et avec un débit modéré (1 à 2 litres/minute) n'en a pas eu 1 cas en 3 ans sur 37 enfants survivants pesant moins de 1500 g. à la naissance.

Mais s'opposant à toutes ces constatations semblent confirmer la corrélation de l'administration d'oxygène avec une incidence élevée de la rétinopathie, on trouve d'assez nombreux exemples d'hôpitaux où même avec l'oxygène donné largement, il n'y a cependant pas de cas de fibroplasie. C'est ainsi qu'à l'hôpital de la "Charity" à la Nouvelle-Orléans, et dans quelques centres en Angleterre, chez Martin du Pan à Genève, on n'en constate pas. DELTHIL à St-Denis non plus, bien qu'ayant eu dans son service 78 prématurés de poids de naissance inférieur à 2.000 gr. dont 29 de moins de 1500 g. et leur donnant de l'oxygène assez largement (3 ou 4 litres/minute).

Fontaine, faisant état de statistiques de l'Ecole de Puériculture de Paris, arrêtées en Octobre 1953) et comparant deux groupes de prématurés, l'un oxygéné largement, l'autre, parcimonieusement, donne les résultats suivants :

	Total des enfants	Rétinopathie régressive		Fibroplasie	
		Nombre	Pourcentage	Nbre	%
Oxygène ++	344	20	5,8	21	6
Oxygène +	435	30	22,2	11	8

Tout en faisant des réserves sur le nombre insuffisant du second groupe qui ne permet pas une comparaison statistique valable, elle conclut que la "toxicité de l'oxygène n'est du moins pas démontrée de façon péremptoire".

De plus, d'assez nombreux cas de fibroplasie rétro-cristallinienne ont été notés en dehors de toute oxygénothérapie (BENBRIDGE et collaborateurs).

L'observation seule avec toutes ces contradictions, ne permet donc pas de conclure.

Expérimentation -

Les expériences sur l'animal et les contrôles cliniques faits selon un protocole précis, donneront-ils la clé du problème?

Expériences sur l'animal -

BATZ et ses collaborateurs, en soumettant à une concentration d'oxygène variant de 60 à 80% des animaux nouveau-nés, tels que souris, rats, chiens, pendant une durée plus ou moins longue, ont obtenu au niveau de l'œil, des lésions microscopiques superposables à celles observées chez le prématuré; c'est-à-dire des amas nodulaires de cellules endothéliales dans la couche des fibres nerveuses de la rétine, des expansions de capillaires de la rétine dans le vitré, de l'œdème rétinien, des hémorragies rétiniennes et intra-oculaires et une dégénérescence du corps vitré.

De plus, chez le rat et la souris, une persistance anormale et une prolifération des vaisseaux de la capsule vasculaire du cristallin furent notées constamment.

A l'examen ophtalmoscopique, quand la taille des animaux le permettait, on constata des hémorragies, de l'œdème de la rétine, et des opacités du vitré; chez l'un d'eux on obtint même un décollement rétinien partiel.

Les autopsies complètes d'un grand nombre des animaux d'expériences, montrèrent que les lésions obtenues par la suroxygénation étaient essentiellement oculaires.

Il a été noté de plus, grâce à une technique injectant les vaisseaux avant le sacrifice de l'animal, que, lorsque celui-ci a été soumis à une concentration d'oxygène entre 40 et 50%, une vaso constriction est constamment retrouvée.

En maintenant l'animal dans 70 à 80% d'oxygène, on obtient en 3 ou 4 jours une complète oblitération des vaisseaux, ce qui a semblé à PATZ d'autant plus important que dans son observation clinique, 9 des 12 enfants ayant constitué un stade grave de rétinopathie avaient eu auparavant une vaso-constriction marquée. (observation faite aussi par SZEWCZYK).

Chez les animaux maintenus 12 à 15 jours dans l'oxygène, on trouve fréquemment une prolifération des capillaires à la surface de la rétine, phénomène également constaté par ABHTON et ses collaborateurs dont les travaux récents sur le jeune chat, ont même permis l'observation au microscope à travers une ouverture sclérale, des modifications vasculaires.

Cette nouvelle technique leur a confirmé la vaso-constriction et l'oblitération des vaisseaux quand le jeune chat est soumis à une forte concentration d'oxygène, effet non obtenu si la concentration ne dépasse pas 35%.

Quand on retire l'animal de l'oxygène, il en résulte une anoxie sévère et on assiste à une prolifération de vaisseaux comparable à celle de la rétinopathie.

Si par des anticoagulants, on a empêché l'oblitération vasculaire, les vaisseaux se dilatent à nouveau, et la néo-vascularisation ne se produit pas.

GYLLENSTEIN et HELLSTROM avaient également obtenu des lésions oculaires chez des souris élevées dans 100% d'oxygène de façon intermittente.

Contrôles cliniques -

Frappé par la corrélation constatée de Juillet 1948 à Janvier 1951 entre l'administration d'oxygène et les fibroplasies, PATZ entreprend une étude contrôlée à partir de Janvier 1951.

Les enfants pesant moins de 1500 gr. à la naissance sont répartis alternativement, selon leur rang d'admission, en 2 groupes :

- le 1er reçoit 60 à 70% d'oxygène pendant au moins 28 jours
- le 2ème reçoit moins de 40% et quand cela s'avère nécessaire seulement.

Résultats :

- 12 fibroplasies rétrocrystalliniennes chez les 60 enfants du 1er groupe.
- 1 seule chez les 60 enfants du 2ème groupe.

Par contre, aucune différence significative du taux de la mortalité.

L'expérience de LANMAN et Collaborateurs, est également très suggestive.

Les enfants, de poids de naissance compris entre 1.00 et 1850 g, sont répartis par tirage au sort, en 2 groupes principaux (l'expérience portait en plus sur l'administration d'oestrogène, mais aucun résultat intéressant n'en ressort à ce point de vue).

Ceux du 1er groupe reçoivent 60% d'oxygène en moyenne, avec arrêt brusque après 2 semaines au moins, ou lorsqu'ils atteignent le poids de 1500 g.

Ceux du 2ème groupe ne reçoivent qu'un minimum d'oxygène seulement en cas de cyanose, avec une concentration moyenne oscillant entre 30 et 46%, l'oxygène étant fourni par des obus contenant un mélange à parties égales d'oxygène et d'azote pour éviter de façon certaine une concentration plus forte. De plus l'oxygénothérapie n'est jamais continue; arrêtée au moins une fois par jour, elle n'est reprise qu'en cas de cyanose.

Résultats :

- Sur les 36 enfants du 1er groupe : 22 rétinopathies régressives, 8 fibroplasies dont 6 aveugles et 2 avec une vision utile d'un oeil.
- Sur les 28 enfants du 2ème groupe : 2 rétinopathies régressives, aucune fibroplasie.

La différence est donc hautement significative.

A noter, par contre, que la mortalité dans les deux groupes est sensiblement la même.

A côté de ces véritables expériences humaines, nous citerons le contrôle clinique plus nuancé, effectué par BEDROSSIAN à Philadelphie.

Répartition des enfants en 4 groupes :

- 1) poids de naissance inférieur à 3 livres
- 2) poids de naissance entre 3 et 4 livres
tous retirés progressivement de l'oxygène, en 17 ou 11 jours; avec un maximum de concentration de 50% pendant 7 jours pour le 1er groupe, 1 jour pour le 2ème.

3) poids de naissance inférieur à 3 livres

4) poids de naissance entre 3 et 4 livres.

Ils ont été retirés brusquement de l'oxygène après 17 jours ou 11 jours selon le poids.

Mais aux premiers signes vasculaires, l'enfant est remis sous oxygène, pour qu'il bénéficie de l'oxygénothérapie qui pour l'un d'eux, comme pour SZEWCZYK, amène presque à coup sûr, la guérison.

Résultats :

- Dans les 24 enfants dont l'oxygénation avait été diminuée progressivement, 21 ont une rétinopathie régressive, limitée au stade I pour l'un, et avec cependant un minime décollement rétinien périphérique pour l'autre.
- Dans les groupes d'enfants retirés brusquement de l'oxygène, par exemple : 13 sur 25 ont une atteinte nettement plus grave, allant jusqu'au stade III de la maladie.

Ces chiffres sont statistiquement valables.

Chez 13 des 15 enfants atteints, les premiers signes furent remarqués dans la semaine ayant suivi le retrait de l'oxygène, le 14ème avait un fond d'oeil très trouble, le 15ème ne commença que 4 semaines après le retrait de l'oxygène, mais au cours d'une infection respiratoire.

Les 7 enfants les plus sévèrement touchés, furent remis sous oxygène. 3 firent une rechute quand on les en retira, la seconde fois. Chez l'un d'eux, il fallut recourir 3 fois à l'oxygénothérapie.

De plus, l'auteur note comme LA MOTTE, PATZ et SZEWCZYK que le premier stade est souvent précédé par une étroitesse des vaisseaux.

Enfin viennent de paraître, les résultats comparatifs portant sur 7 ans d'observation clinique faite dans 2 centres de Manchester (FORRESTER, JEFFERSON, NAUNTON).

- sur un total de 899 enfants presque tous suivis jusqu'à l'âge de 6 mois : 83 rétinopathies dont 36 fibroplasies (21 cécités). L'oxygénothérapie systématique ayant été à son maximum en 1951 (80% d'oxygène couramment donné) c'est aussi cette année là que se situe le maximum de cas; par contre depuis la fin de 1951 on ne donne presque jamais plus de 50% et l'oxygénation est diminuée progressivement : depuis cette même époque, pas une seule cécité, et le taux des rétinopathies a beaucoup régressé aussi.

Les taux de mortalité sont sans changement significatif.

Pour terminer, nous citerons la communication faite par ROSSIER, aux dernières journées d'étude et d'information sur le nouveau-né et le prématuré, à l'Ecole de Puériculture (Oct. 1954):

Depuis quelques mois, l'oxygène y a été donné de façon beaucoup plus réduite, et en vérifiant constamment la concentration dans les incubateurs. Les résultats de cette nouvelle technique semblent confirmer ceux des auteurs anglais : aucune fibroplasie n'a été constatée depuis le début de l'année 1954.

- Conclusions

Quelles conclusions tirent de ces expériences leurs différents auteurs?

I - Dangers de l'oxygénothérapie excessive.

Tous s'accordent pour considérer comme inutile au point de vue vital, et dangereux pour l'oeil, l'oxygénothérapie systématique à forte concentration. Mais alors que LANMAN voit dans la toxicité de l'oxygène le fait fondamental, SZEWCZYK et BEDROSSIAN, par un raisonnement subtil, ramènent tout à l'anoxie.

II - Toxicité propre de l'oxygène.

LANMAN suggère que la toxicité de l'oxygène est peut-être due à l'inhibition par une tension partielle élevée de ce gaz des enzymes essentiels au métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone (par blocage du radical sulphydryl que contiennent la plupart de ces enzymes) comme DICKENS et STADIE l'ont montré "in vitro" sur le tissu cérébral.

Il discute l'effet de l'oxygénothérapie sur la maladie débutante, ayant échoué en essayant de l'appliquer; et il fait ressortir par contre, la régression spontanée constatée dans bien des cas.

Il pense que les succès obtenus par SZEWCZYK tiennent avant tout à la réduction générale de l'oxygène, mais rappelle d'autre part que la fibroplasie a été observée chez des enfants n'en ayant jamais reçu.

Comme INGALLS a bien montré que différents agents peuvent produire des lésions analogues quand ils sont appliqués au temps critique de développement de l'organe sensible, il conclut que la rétinopathie est une maladie des vaisseaux rétiniens au cours de leur développement, et qu'il est fort possible que plusieurs facteurs puissent agir.

3 - Hypoxie secondaire -

S'opposant à la théorie de la toxicité de l'oxygène en lui-même, celle que prônent SZEWCZYK et BEDROSSIAN, rapportent tout à l'hypoxie, aussi bien avant ou juste au moment de la naissance (qui permet de comprendre les cas où l'on constate des lésions chez le nouveau-né et même chez le mort-né).

Ce type de rétinopathie régresse en général d'elle-même à la naissance, du fait que le taux d'oxygène augmente considérablement par rapport au taux "in utero", mais elle laisse un système vasculaire plus sensible à une nouvelle agression.

Après la naissance, la suroxygénation est dangereuse en elle-même, par la vaso-contriction qu'elle produit, et l'anoxie locale qui en résulte à la longue provoque la formation de néovaisseaux de suppléance. La suroxygénation est également dangereuse par son action secondaire, si le retrait est trop brusque après qu'on a habitué l'enfant à une concentration élevée.

Une anémie d'installation rapide qui peut coïncider avec la baisse de concentration d'oxygène, des complications pulmonaires, peuvent ajouter leur action hypoxiante; la sévérité de la rétinopathie dépend alors du degré, de la durée de l'hypoxie et aussi de la sensibilité plus ou moins grande de la rétine qui a déjà pu subir auparavant une agression du même ordre.

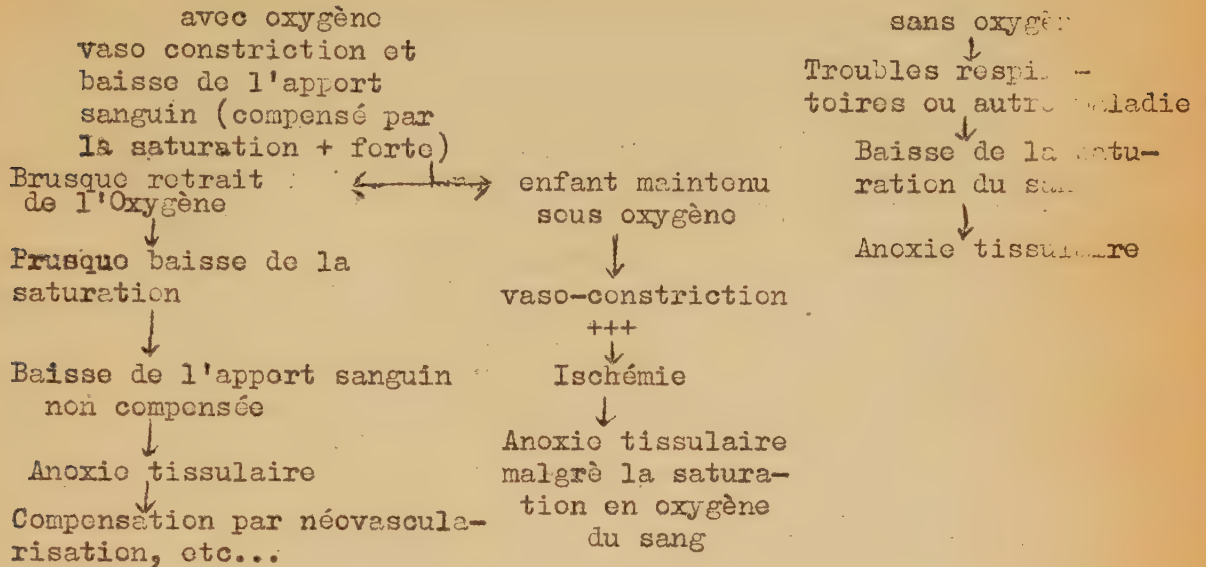
Leur conclusion est donc de ne donner que le moins possible d'oxygène, et dans le cas où l'enfant a dû en recevoir plus d'une semaine à une forte concentration, de l'en retirer très progressivement (chaque baisse de concentration ne dépassant pas 20% de la concentration précédente).

De plus, il faut combattre l'anémie par des transfusions avant l'installation des premiers signes vasculaires; il faut traiter énergiquement toute infection respiratoire, éviter l'obstruction nasale, et ainsi on peut espérer juguler cette terrible maladie.

Remettre l'enfant sous l'oxygène ou même éventuellement en augmenter la concentration dans le cas où les signes vasculaires apparaîtraient pendant qu'il y est encore : tel est le schéma prophylactique et thérapeutique indiqué par SZEWCZYK.

SCHEMA DE BEDROSSIAN

Mécanisme de développement de la rétinopathie du prématuré.



VI - PROPHYLAXIE ET THERAPEUTIQUE -

Nous avons déjà signalé dans le chapitre précédent les essais thérapeutiques et prophylactiques découlant des hypothèses étiologiques. Les résultats en sont peu concordants ou absolument négatifs :

- l'alimentation avec un lait pas trop riche en électrolytes est sûrement préférable, mais n'apport malheureusement pas une garantie contre la maladie;
- les suppléments de vitamines A et E, l'adrénochrome, l'ACTH et la cortisone, l'obscuration prolongée, n'ont pas donné le moindre résultat.

Quant à l'oxygène, il semble bien que tout le monde soit d'accord actuellement, pour tout au moins on réduire l'administration systématique, quelle que soit le mécanisme invoqué pour en affirmer le danger.

Nous ne ferons que citer en plus, les essais de radiothérapie locale faits par PAUL en particulier, ceux de bétathérapie de DESBUQUOIS; quelques tentatives chirurgicales, mais on se rendit vite compte de leur inutilité, la rétine étant comprise dans la masse rétrocrystallinienne enlevée.

On essaya également de transfuser les prématurés avec du sang de femmes arrivées à la fin de leur gestation, ou même avec du sang placentaire, dans l'espoir de leur donner ainsi un sang leur hypothétique dont les aurait privés leur naissance prématurée : ce fut un échec de plus.

Le bilan n'est donc guère brillant : seule reste la prophylaxie possible par une oxygénation plus judicieuse, avec peut-être une possibilité thérapeutique, si la théorie des partisans de l'anoxie se confirme exacte.

DEUXIEME PARTIE

Trouvant la théorie de SZEWCZYK et BEDROSSIAN assez séduisante, car elle permettrait d'expliquer à peu près tous les cas de rétinopathie et surtout de combattre efficacement la maladie, nous avons voulu essayer de voir si, rétrospectivement, nous pourrions retrouver dans les observations du Centre de Prématurés de la Clinique Baudelocque, des arguments concordants.

Tout d'abord, nous rappellerons que depuis 3 ans et 1/2, nos rétinopathies se répartissent ainsi :

Années	Poids de naissance	Nbre total d'enfants	Survivants	F.R.L. totale	F.R.L. partiel	R.R.
	inf. à 1.000	7	2			
1951	1001 à 1200	7	2			1
	1201 à 1500	6	3	1		2
	1501 à 2000	29	23		1	1
1952	inf. à 800	2	0			
	800 à 1000	7	2			
	1001 à 1200	10	5	1	1	2
	1201 à 1500	19	11	3		4
	1501 à 2000	51	45		2	2
1953	inf. à 800	12	0			
	801 à 1000	16	4	2		1
	1001 à 1200	27	10	1		3
	1201 à 1500	33	21		3	4
	1501 à 2000	90	81			5
1954 1ère sem.	inf. à 800	4	0			
	801 à 1000	9	3			
	1001 à 1200	9	3	1		2
	1201 à 1500	17	10			2
	1501 à 2000	41	31			2
TOTAUX		396	256	9	7	31

Pourcentage

3,5% 2,7% 12,1%

Nous avons donc sur un total de 256 enfants de poids de naissance inférieur ou égal à 2.000 g. :

- 9 fibroplasies complètes (cécité)
- 7 fibroplasies partielles
- 31 rétinopathies régressives,

c'est-à-dire assez proches de ceux de l'Ecole de Puériculture de Paris qui sur 1.019 enfants de même poids, a :

- 40 fibroplasies complètes
- 14 fibroplasies partielles
- 90 rétinopathies régressives.

(Statistiques parues en Octobre 1953 - Janvier 1948 à Octobre 1953)

Sur ces 256 enfants, ce sont très nettement les plus petits et les plus immatures qui paient le plus lourd tribut.

Tous nos aveugles pesaient moins de 1500 g à la naissance; nos 4 derniers (1953 et 1954 1er semestre) pesaient moins de 1200 g.

Tous ceux qui ont une fibroplasie partielle ou qui n'ont fait qu'une rétinopathie régressive pesaient moins de 1800 g. à l'exception d'un seul qui pesait 1950 g. et qui est mort depuis. (Il était de plus porteur de malformations congénitales multiples).

Si l'on ne considère que les enfants de poids de naissance inférieur à 1.500 g., on a la répartition suivante :

Année	Nombre d'enfants	F.R.L. totale	%	Total des rétinopathies	%
1951	7	1	14,2	4	57
1952	16	4	25	11	68
1953	35	3	8,5	14	40
1954	15	1	6,6	5	33
TOTAL	73	9	12,3	34	45

- Age foetal -

Les tableaux suivants montrent la répartition des cas de rétinopathies plus ou moins sévères en fonction du terme présumé (difficile parfois à affirmer).

Année	Nombre d'enfants - Age foetal inf. à 7 mois	F.R.L.	F.P.	R.R.	Nombre d'enfants - Age foetal entre 7 et 8 -	F.R.L.	F.P.	R.R.	Nombre d'enfants - Age foetal sup. ou égal à 8 mois	F.R.L.	F.P.	R.R.
1952	20	4	1	3	29	0	2	4	14	0	0	1
1953	22	2	2	5	68	1	1	7	26	0	0	1
1954	14	1	0	3	20	0	0	3	13	0	0	0
TOTAL	56	7	3	11	117	1	3	14	53	0	0	2
		21				18				2		

F.R.L. = Fibroplasie rétro-lentale complète

F.P. = Fibroplasie partielle

R.R. = Rétinopathie régressive

Année	Nbre enfants Age foetal égal ou inf. à 7 mois	F.R.L.	F.P.	R.R.	Nbre enfants Age foetal sup. à 7 mois	F.R.L.	F.P.	R.R.
1952	34	4	2	5	29	0	1	3
1953	59	2	3	12	57	1	0	1
1954	26	1	0	5	21	0	0	1
TOTAL	119	34			107	7		

L'âge foetal moyen est donc très bas pour tous les cas de rétinopathie grave.

Le pourcentage des fibroplasies complètes qui n'est que de 3,5 % sur l'ensemble des enfants de poids de naissance inférieur à 2.000 g. monte donc à 12,3% sur le groupe de prématurés de poids de naissance inférieur à 1.500 g.

Celui de l'ensemble des rétinopathies pour les enfants de ce même groupe, est de 45%.

Hypoxie initiale

Nous avons pris comme critères d'hypoxie foetale :

- les antécédents maternels : toxémie gravidique sévère
placenta praevia
hémorragies répétées,

- les signes de souffrance fœtale : liquide amniotique teinté
bruits du cœur ralentis
dosage de la saturation du sang du
cordon dans quelques cas,

Comme critères d'hypoxie néonatale :

- les crises de cyanose répétées
- les troubles respiratoires marqués.

On retrouve des antécédents nets d'hypoxie initiale

- 6 fois sur 9 fibroplasies complètes
- 10 fois sur 38 fibroplasies partielles ou rétinopathies régressives
- 1 fois sur 5 en moyenne chez les enfants n'ayant eu aucun signe oculaire.

Si, voulant tenir compte du fait que ce sont les plus petits qui sont atteints, nous comparons entre eux, les enfants pesant moins de 1.200 g. à la naissance (année 1953 et 1er semestre 1954) nous retrouvons ces antécédents d'hypoxie chez :

- 3 des 4 aveugles
- 2 des 6 qui ont une rétinopathie régressive
- 3 des 10 qui n'ont pas eu le moindre signe oculaire.

Il semble donc bien y avoir une certaine concordance entre l'incidence des rétinopathies sévères et l'hypoxie initiale mais, même chez des enfants de très petit poids, une hypoxie évidente cliniquement, ne provoque pas toujours des signes oculaires par la suite.

D'autre part, ces nombres sont insuffisants pour qu'on puisse leur attribuer une valeur statistique formelle; enfin l'appréciation clinique de l'hypoxie chez le prématuré peut être très difficile.

Hypoxie due à l'anémie -

Nous rappellerons que l'anémie du prématuré est un phénomène à peu près constant, apparaissant en moyenne vers 5 ou 6 semaines, parfois plus tôt, dès l'âge de 3 semaines, parfois seulement vers la 8ème ou 9ème semaine, rarement dès la naissance; nous en avons cependant eu 3 cas en 1953 et un cas dans le premier semestre 1954 (2 fois chez des jumeaux).

Aussi avons-nous classé les enfants selon leur degré d'anémie :

- anémie sévère (++) quand à la fois les globules rouges sont tombés à moins de 2.500.000 et l'hémoglobine à moins de 10 g.pour 100 cc.
- anémie modérée (+) quand les globules rouges sont descendus à 3.000.000 ou l'hémoglobine à 10 g.pour 100 cc. de sang.

- considérant l'anémie comme non notable lorsque les globules rouges restent constamment au-dessus de 3.000.000 et l'hémoglobine supérieure à 10 g pour 100 cc. de sang

Fond d'oeil	Nbre total d'enfants	Anémie ++	Anémie +	Anémie non notable
Fibroplasie complète	4	2	2	
Fibroplasie partielle	3	1	2	
Rétinopathie régressive	19	9	10	
F.O. normal	88	17	44	27

Anémie chez les enfants de poids de naissance inférieur à 1800 g. - Année 1953 et 1er semestre 1954.

Donc, en 1953 et 1954 (1er semestre) tous les enfants de poids de naissance inférieur à 1800 g. atteints de rétinopathie à quelque degré que ce fût, ont eu une anémie modérée ou sévère, alors qu'en n'a pas noté d'anémie chez presque 1/3 de ceux qui n'ont pas eu de signes oculaires.

Mais en 1953, les enfants de poids de naissance inférieur à 1500 g. ont tous été anémiques et presque tous transfusés par la suite.

En 1954, nous avons, à partir de la fin Mai, adopté la technique de transfuser systématiquement les enfants de ce poids, avant même que n'apparaisse une baisse importante de ses globules rouges, et nous avons pu ainsi faire échapper à cette anémie inéluctable des très petits, quelques enfants, dont un de 1.000 g.

En 1951 et 1952, je dois dire que si nous retrouvons une anémie marquée dans tous les cas de fibroplasie totale, 3 des 16 enfants atteints de fibroplasie partielle ou de rétinopathie régressive n'ont pas eu d'anémie notable.

L'anémie peut donc être un facteur adjuvant d'hypoxie et par là contribuer à l'installation de la rétinopathie.
(Nous verrons un peu plus loin la coïncidence dans le temps des signes vasculaires avec une anémie d'installation rapide).

Mais on ne peut s'empêcher de constater que bien des anémies sévères n'ont pas produit cet effet, et nous savons d'autre part que la technique des transfusions précoces systématiques telle qu'elle est appliquée à l'Ecole de Puériculture, n'a pas empêché l'éclosion de fibroplasies complètes.

Transfusions

Etant donné le rôle que peut jouer l'anémie, on est tenté d'essayer de l'enrayer par des transfusions, mais on craint en même temps de provoquer par une surcharge vasculaire, des hémorragies. HEPNER en expérimentant sur le jeune chat a bien montré le rôle nocif que pouvaient avoir des transfusions massives; mais en fait, il est très difficile de se faire une opinion sur le danger éventuel des petites transfusions.

Nous avons vu une de nos rétinopathies évoluer jusqu'à la fibroplasie totale, l'enfant ayant été transfusé à plusieurs reprises en raison d'une anémie particulièrement sévère (5,8 g.Hb et 1.780.000 globules rouges). Mais nous avons, en général, évité de transfuser tout enfant atteint gravement. Certains d'entre eux l'ont cependant été, mais une seule fois, au stade I de la maladie, parfois au stade II débutant : les uns ont parfaitement guéri (c'est le cas de 13 de nos rétinopathies régressives), 4 ont évolué vers la fibroplasie totale, sans qu'on ait répété les transfusions. Mais 4 ont évolué de même, en l'absence de toute transfusion.

Suroxygénation -

Avant d'aborder la question de l'oxygénation de nos prématurés, nous rappellerons combien il est difficile de connaître exactement, et surtout de maintenir constante la concentration d'oxygène dans l'incubateur.

En 1951 et au début de 1952, nos observations ne sont pas très précises à ce sujet. On donnait couramment des débits de 5 à 6 litres/minute, et même plus, pendant des semaines, aux très petits. L'oxygène était alors fourni par des obus.

Depuis Mai 1952, l'alimentation en oxygène se fait par canalisation et avec des débitmètres de meilleure qualité; depuis la fin de cette même année, on a fait toute une série de mesures de la concentration d'oxygène, dans les incubateurs avec un appareil basé sur l'absorption de l'oxygène par un réactif à base d'hydro-sulfite et d'antraquinone β sulfonate de sodium. Les résultats obtenus étaient assez concordants pour nous permettre d'établir une moyenne approximative des concentrations, selon les débits donnés.

Depuis quelques mois, les concentrations sont mesurées chaque jour, avec un appareil Bockman. Nous n'arrêtons jamais brusquement l'oxygène, nous en réduisons progressivement le débit, en étalant cette diminution sur plusieurs jours.

En classant les enfants selon l'oxygène qu'ils ont reçu, et selon leur poids de naissance, nous avons la répartition suivante, en 1953 et 1er Semestre 1954 :

Poids de naissance	Nombre d'enfants	Oxygénation ++	Oxygénation +	Oxygénation $\pm$	Oxygénation 0
inf. à 1000	4	4			
1001 à 1200	10	9	1		
1201 à 1500	21	10	8	3	
1501 à 1800	46	4	18	23	1
1801 à 2000	34		6	22	6
1954					
inf. à 1000	3	2	1		
1001 à 1200	3	1	2		
1201 à 1500	10	2	5	3	
1501 à 1800	17		2	12	3
1801 à 2000	14		1	10	3

Oxygénation ++ quand la durée a dépassé un mois, et que la concentration a été supérieure à 50% pendant plusieurs jours.

Oxygénation + durée supérieure à 15 jours
concentration maxima entre 40 et 50%

Oxygénation $\pm$ durée inférieure à 15 jours
concentration inférieure à 40%

De ce tableau ressortent nettement notre tendance à réduire l'oxygène depuis quelques mois, et le fait que l'oxygénation est d'autant plus longue et plus poussée, que l'enfant est plus petit.

Il nous faut donc comparer les enfants atteints de fibroplasie, aux enfants de même poids, Nous avons alors les résultats suivants ;

Année		Durée oxygénation (moyenne)	Concentration maxima	Taux moyen
1953	Enfants atteints	6 semaines et 1/2	53 à 70 %	41%
	Autres enfants P.N. inf. à 1200	5 semaines et 1/2	60%	44%
1954	Enfant atteint	5 semaines *	60%	43%
	Autres enfants P.N. inf. à 1200	5 semaines	45 à 70%	4 %

* En ne comptant que l'oxygénation systématique, avant l'apparition des premiers signes vasculaires, l'enfant ayant été ensuite remis sous l'oxygène dans un but thérapeutique.

Du fait qu'à poids égal, nos prématurés ont reçu une oxygénation assez uniforme, nous ne pouvons rien trouver de comparable aux résultats des expériences citées plus haut. (PATZ, LANMAN, BEDROSSIAN).

Certes, les enfants atteints de fibroplasie ont tous été longtemps et à des taux relativement élevés d'oxygène; mais pas plus que ceux de la même catégorie qui n'ont pas eu de rétinopathie. Il est donc très difficile de conclure à ce sujet, le degré d'oxygénation étant essentiellement lié au poids de naissance et à la prématurité qui sont certainement des facteurs prédominants.

- Corrélation des signes vasculaires avec la suroxygénation et avec l'hypoxie relative.

Nous avons alors cherché s'il existait une corrélation entre les réactions vasculaires et la suroxygénation, ou avec l'hypoxie relative due au retrait de l'oxygène ou à l'anémie concomitante.

I - Vaisseaux étroits -

Depuis 1952 des vaisseaux étroits ont souvent été notés aux premiers examens de fond d'oeil. S'agit-il d'un caractère physiologique du à la prématurité comme notre ophtalmologiste le décrit plus haut, ou d'une vasoconstriction due à l'oxygène comme certains auteurs (PATZ, SZEMCZYK entre autres) le pensent?

On trouve en effet ce caractère noté chez 12 enfants en 1952; 10 d'entre eux étaient sûrement sous l'oxygène (faute de documents assez précis, nous ne pouvons l'affirmer pour les deux autres).

En 1953, chez 20 enfants dont 18 recevaient de l'oxygène à une concentration supérieure ou égale à 40% chaque fois qu'on note ce caractère; mais 2 n'étaient pas sous l'oxygène, l'un d'eux n'en avait même jamais reçu.

En 1954 (1er semestre) chez 13 enfants dont 9 étaient sous une concentration d'oxygène supérieure ou égale à 40% et 2 à plus de 35%; 2 n'en avaient pas.

De plus, pour l'un de ces enfants (P.N. 975 g.) chez lequel cette étroitesse des vaisseaux a été notée pendant six semaines durant lesquelles il avait reçu plus de 40% d'oxygène en moyenne, il ne l'avait pas été au premier examen fait quelques heures après la naissance et il ne l'a plus été à partir du moment où la concentration d'oxygène était inférieure à 30%.

On serait donc assez tenté de conclure que l'oxygène provoque effectivement une vasoconstriction (génératrice par la suite d'hypoxie locale).

Mais d'une part, la presque totalité de ces enfants pesaient moins de 1800 g. à la naissance et la proportion de ceux chez lesquels on note cette étroitesse des vaisseaux est d'autant plus forte que le poids de naissance est plus petit, comme le montre le tableau suivant :

Poids de naissance	Enfants avec vaisseaux étroits	Nombre total d'enfants	pourcentage
inf. à 1.000	8	9	89
1001 à 1200	15	20	75
1201 à 1500	16	42	38
1501 à 1800	5	85	5,8
1801 à 2000	1	72	1,3

D'autre part, on ne retrouve pas constamment cet aspect de vaisseaux étroits quand l'enfant est sous oxygène : au cours des examens faits en 1953 et pendant le premier semestre 1954, 13 enfants en recevant une concentration supérieure à 40% avaient des vaisseaux de calibre normal.

Enfin actuellement où nous avons 2 enfants (P.N. inférieur à 1200 g.) qui n'ont reçu de l'oxygène que pendant une dizaine de jours, les vaisseaux sont restés étroits aux examens ultérieurs, malgré l'absence d'oxygène.

On peut donc se demander si les vaisseaux grêles ne sont pas tout simplement un aspect normal du fond d'œil du grand prématuré, en dehors de tout phénomène dû à l'oxygène, comme le pense B. Auvert, notre ophtalmologiste, contrairement à l'opinion de ceux qui affirment qu'il y a vasoconstriction. Mais il n'est peut-être pas exclu que cet effet de vasoconstriction se surajoute parfois à un état du à la prématurité.

- II - Vasodilatation, date d'apparition -

Alors que l'étroitesse des vaisseaux a toujours été constatée aux premiers examens, la vasodilatation n'a été vue qu'à partir de l'âge de 3 semaines et même chez certains pas avant la 9ème semaine (5 semaines en moyenne).

L'évolution vers la guérison ou la fibroplasie a toujours été terminée (sinon l'évolution complète) entre la 8ème et la 16ème semaine (3 mois en moyenne).

En 1953 et 1954, (1er semestre), la vasodilatation est notée chez 31 enfants (en comptant en plus de toutes nos rétinoopathies 5 cas où elle fut très minime).

Chez 27, elle coïncide avec le retrait de l'oxygène, ou tout au moins avec une baisse à moins de 30% (c'est-à-dire quand l'enfant est dans un incubateur du type "Armstrong" où l'oxygénation est tout à fait discontinuée du fait de l'ouverture du couvercle pour les soins).

Cette coïncidence est assez frappante, car c'est au premier examen dans la semaine ou au plus dans la quinzaine qui suit le retrait de l'oxygène, que ce premier stade est constaté; et d'autant plus frappante que chez 17 de ces enfants, on avait auparavant constaté au contraire une étroitesse des vaisseaux. Cinq d'entre eux n'avaient pas eu d'examen de fond d'oeil antérieur.

Cette succession de réactions vasculaires n'est cependant pas constante; un des enfants ayant évolué vers la fibroplasie n'avait pas eu de vaisseaux grêles au début.

De plus quand apparaît la vasodilatation, on note simultanément dans la moitié des cas une anémie marquée.

D'autre part une anémie d'installation rapide existait seule, dans les quatre cas où le début de la maladie n'avait pas coïncidé avec l'arrêt de l'oxygénation.

Simple coïncidence ou relation de cause à effet?

L'anémie s'installe en moyenne vers 5 ou 6 semaines, la durée moyenne de l'oxygénation chez les très petits est du même ordre : l'apparition des signes vasculaires, noté cependant parfois dès la 3ème semaine ou seulement vers la 9ème, se fait aussi en moyenne vers 5 semaines.

Une fois de plus, il est donc malaisé de conclure, étant donné l'intrication de tous ces facteurs, mais cependant il y a certainement dans nos cas, une superposition dans le temps à quelques jours près, des signes vasculaires, d'une part, et de la sortie de l'oxygène ou de l'anémie, d'autre part.

Mais ces deux facteurs, même associés, ne sont pas toujours accompagnés de signes vasculaires.

- Essai d'oxygénothérapie après l'apparition de la rétinoopathie.

En 1952, nous avons fait deux tentatives d'oxygénothérapie sans obtenir de résultat, les deux enfants ayant évolué vers la cécité complète. Mais nous devons dire que la remise sous oxygène n'a

été faite qu'à un stade II avancé, pour l'un, et même au stade de soulèvement rétinien pour l'autre, et qu'elle n'a duré que quelques jours.

En 1953, nous n'avons pas fait de nouvel essai.

Cette année, par contre, nous avons traité quatre enfants par l'oxygène : l'un d'eux qui était au stade de dilatation marquée, a été remis sous oxygène pour des troubles respiratoires. L'état de sa rétine ne s'est pas aggravé dans les semaines suivantes, mais il a quitté le service ayant encore une dilatation veineuse, et nous n'avons pas pu le revoir ensuite.

Deux autres ont guéri complètement; l'un était au stade I, l'autre à un stade II débutant; l'oxygénothérapie modérée du reste, ne dépassant pas 30 à 35% a duré 15 jours pour l'un, 9 jours pour l'autre.

Mais étant donné les régressions spontanées qui surviennent assez souvent, nous n'osons pas affirmer que ce soit en l'occurrence grâce à l'oxygène.

Quant au 4ème, son histoire mérite d'être contée.

Il s'agit d'un prématuré né au terme de 6 mois, pesant 1.020 g. à la naissance. L'accouchement a lieu au décours d'une grippe, avec fièvre à 39°. (placenta d'endométrite).

L'enfant, très cyanosé le 1er jour, a de gros troubles respiratoires, pendant la première quinzaine, allant parfois jusqu'à la cyanose généralisée.

Maintenu sous oxygène pendant 5 semaines, avec un maximum de concentration de 60% et un taux moyen de 43%, l'examen du fond d'oeil, vu trouble la 1ère fois, révèle des restes importants de la capsule vasculaire du cristallin, qui persistent jusqu'à 7 semaines.

A l'âge de 6 semaines (l'enfant pèse alors 1.130 g. et il est sorti depuis 8 jours de l'oxygène) on note pour la 1ère fois une légère dilatation veineuse avec un réseau choroïdien un peu irrégulier. La numération montre une anémie à 3.000 G.R. et 9,6 g. d'Hb, si bien qu'on transfuse l'enfant.

Mais la semaine suivante, on constate l'existence de veines dilatées, d'artères extrêmement sinuées, de quelques hémorragies et anastomoses anormales; le réseau choroïdien est très irrégulier et les restes de la capsule vasculaire du cristallin sont toujours visibles.

C'est alors qu'on essaie de remettre l'enfant sous l'oxygène : 8 jours à 59%. Aux deux examens suivants, il semble y avoir une légère amélioration : les veines sont moins dilatées mais il persiste de petites anomalies périphériques.

On baisse un peu l'oxygène (50%) l'enfant pèse alors 1460 G.

A l'examen suivant, malheureusement, on constate une aggravation importante avec début de décollement rétinien qui s'accroît par la suite et aboutit à une fibroplasie complète. A noter qu'il y a eu dans l'intervalle de ces deux examens une très grosse prise de poids (310 g. en une semaine) et qu'il s'est produit de plus un incident très regrettable qui est peut-être la cause de l'échec : une nuit, en effet, l'enfant est retiré de son Isolette où il est encore sous 40% d'oxygène, faute de matériel pour recevoir un grand prématuré, et mis en Armstrong où même avec un peu d'oxygène, la concentration est sujette à de telles variations que cela équivaut à un sevrage brusque.

Remis en Isolette le lendemain, quand on s'aperçoit de l'erreur commise, l'arrêt de l'oxygène, mais arrêt brusque n'a été que de quelques heures, mais nous nous demandons tout de même si cet arrêt intempestif n'a pas été pour quelque chose dans l'aggravation constatée ensuite.

Angiomes -

En 1951, et 1952, nous avons chez nos enfants atteints de fibroplasie ou de rétinopathie régressive, un nombre considérable d'angiomes tubéreux, si bien que nous nous étions demandé, comme REUSE, s'il n'y avait pas un rapport entre les deux affections vasculaires.

Nous ne retrouvons pas ces deux dernières années, une coïncidence comparable.

Si l'on considère les 114 enfants de poids de naissance inférieur à 1800 g. :

- 3 enfants atteints de rétinopathie régressive ont d'importants angiomes, mais aucun de ceux qui ont abouti à la fibroplasie n'en a;
- par contre, 14 enfants n'ayant aucun signe oculaire ont des angiomes plus ou moins importants, ce qui fait un pourcentage de 11% d'angiomes chez les enfants atteints de rétinopathie et de 14% chez ceux qui sont indemnes.

- Restes capsulaires du cristallin -

En 1953 et 1954, des restes capsulaires plus ou moins importants ont été constatés chez 25 enfants.

Fond d'oeil	Restes capsulaires	Nombre total d'enfants
Fibroplasie totale	3	4
Rétinopathie régressive	9	19
Normal	13	88

A première vue, il peut donc sembler que la rétinopathie se greffe plus souvent sur un oeil ayant encore à la naissance des restes de la capsule vasculaire du cristallin.

Il en est bien ainsi du reste, comme l'avait déjà constaté FLETCHER, mais si l'on cherche le poids de naissance de ces enfants et leur âge foetal, on remarque que :

- 13 de ces enfants pesaient moins de 1200 g.
- 5 de ces enfants pesaient moins de 1500 g.
- 7 de ces enfants pesaient moins de 1800 g.

leur âge foetal étant compris entre 5 mois $3/4$ et 8 mois, avec une moyenne de 6 mois et $1/2$.

Ces restes ont persisté plus ou moins longtemps, 5 à 7 semaines chez les grands prématurés, 12 semaines même chez celui dont le terme était de 5 mois $3/4$; 2 à 3 semaines chez ceux de 7 mois, quelques jours seulement chez ceux dont le terme était de 7 mois et $1/2$ à 8 mois.

Il y a donc une nette prédominance de rétinopathies chez les enfants qui ont encore des restes capsulaires à la naissance, mais cela ne vient que confirmer le fait que le degré de prématurité est le facteur essentiel de la maladie.

Conclusions thérapeutiques et prophylactiques -

En conclusion : le poids de naissance et l'âge foetal sont sans conteste, des facteurs étiologiques prédominants.

Il semble également prouvé par les expériences sur l'animal, les contrôles et les expériences cliniques, que l'oxygène donné systématiquement à de fortes concentrations et retiré brusquement, est dangereux; et que par contre, la diminution de l'oxygénothérapie n'entraîne pas une augmentation de la mortalité.

Notre expérience personnelle ne permet pas de mettre en évidence ces faits de façon formelle; mais cependant, la coïncidence presque constante de l'apparition des signes oculaires avec la baisse de la concentration de l'oxygène à un taux égal ou à peine supérieur à celui de l'air, ou avec une anémie d'installation rapide, semble bien indiquer que les phénomènes d'hypoxie relative existent, et que l'oxygénation intensive en est peut-être responsable.

Aussi notre conduite actuelle est-elle la suivante : nous essayons, chaque fois que l'état de l'enfant le permet (absence d'anémie, respiration satisfaisante, teint rose) de ne pas donner d'oxygène. A tous les autres, nous n'en donnons que le moins possible, le moins longtemps possible, mais sans hésiter cependant à élever la concentration à 60% pendant quelques heures si l'enfant a des crises de cyanose ou des troubles respiratoires importants. Nous diminuons ensuite graduellement la concentration en quelques jours, si l'oxygénation n'a pas été de trop longue durée; si celle-ci a duré plus de 10 jours, nous baissions la concentration tous les deux ou trois jours par paliers de 10%.

Certains enfants entrés dans le service depuis Juillet 1954 (non compris dans l'étude précédente) pesant moins de 1500 g. à la naissance, n'ont reçu de l'oxygène que pendant 2 jours, à des taux peu élevés, et vont très bien pour l'instant.

D'autre part, nous n'attendons plus pour transfuser les enfants de poids de naissance inférieur à 1500 g tout au moins, qu'ils soient devenus anémiques; comme nous le faisons précédemment. Dès la 3ème semaine, avant même qu'une baisse sensible des globules rouges nous y incite, nous transfusions, à raison de 10 à 12 cm³ par kilo de poids (3 transfusions à une semaine d'intervalle, puis une 4ème, 15 jours après) espérant éviter ainsi une anémie trop accentuée qui peut être un facteur d'hypoxie.

Nous essaierons de remettre sous l'oxygène les rétino-pathies débutantes, à une concentration au moins égale à celle qui existait avant l'apparition des signes oculaires.

L'avenir dira, les dernières statistiques parues semblent de bon augure, mais il nous faut encore un recul de plusieurs mois sinon de plusieurs années, si la clé du problème est bien dans une administration mieux adaptée de l'oxygène. On l'a donné pendant quelques années de façon systématique, sans doute trop largement, mais il n'est pas question cependant de le rayer de l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour nos prématurés.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé l'historique, la clinique, l'anatomie pathologique de la rétinopathie du prématuré, qui reste une affection très mystérieuse ainsi que le prouvent les nombreuses hypothèses faites pour en expliquer l'évolution, et les discussions qui persistent à ce sujet, nous avons étudié les conditions d'apparition de la maladie chez un certain nombre d'enfants parmi 256 prématurés, pesant moins de 2.000 g., élevés au Centre de la Clinique Baudelocque.

Nous pouvons en tirer les conclusions suivantes :

- 1° - La proportion d'enfants aveugles est de 3,5% (9 cas) mais si l'on considère seulement les enfants de moins de 1500 g. puisqu'ils sont tous dans ce groupe de poids, le pourcentage est de 12,3%.
- 2° - L'âge foetal moyen des sujets atteints gravement (cécité ou séquelles plus ou moins sévères) est compris entre 6 mois et 6 mois et 1/2 (à l'exception d'un seul de 7 mois et 1/2). Celui des sujets n'ayant qu'une rétinopathie régressive est compris entre 5 mois et demi et 7 mois.
- 3° - Le rôle de l'hypoxie, foetale, initiale ou un peu plus tardive, semble indéniable, mais il n'est pas constant.
- 4° - Celui de l'anémie comme facteur favorisant (sans doute par un phénomène d'hypoxie) est très probable. Il y a une coïncidence assez remarquable entre le début de la maladie et l'anémie plus ou moins marquée, mais il existe aussi bien des anémies sévères, sans le moindre signe oculaire.
- 5° - Nous n'avons pas trouvé dans notre série d'observations, d'arguments convaincants en faveur du rôle favorisant de la transfusion, ni de coïncidence avec les angiomes. Par contre, il en existe une certaine avec les restes de capsule vasculaire du cristallin, mais comme ils sont en rapport avec la prématurité elle-même, cela ne fait que confirmer le rôle primordial et non discuté de celle-ci.
- 6° - Le danger de l'oxygénothérapie systématique intensive, a été démontré de façon péremptoire par d'autres auteurs. Notre série n'apporte pas de témoignage contraire, tous les enfants atteints ayant été largement oxygénés.

Mais cependant, à poids de naissance égal et dans des conditions d'oxygénation identiques, un certain nombre d'enfants n'ont rien eu.

- 7° - Il existe une coïncidence dans le temps, assez remarquable, entre la vasodilatation du début de la maladie et l'arrêt ou la baisse marquée de l'oxygène.

Mais par contre, nous pensons que l'étroitesse des vaisseaux constatés souvent auparavant, est liée à l'immaturité de la vascularisation.

- 8° - Nos conclusions thérapeutiques sont les suivantes :

- Alimentation au lait de femme préférable pour les tout petits, en raison de sa faible teneur en électrolytes.
Lait déchloruré, dans le cas d'une prise de poids trop rapide.
 - Oxygénothérapie modérée, concentration de 40% au maximum le moins longtemps possible, avec un retrait très progressif, par paliers de plusieurs jours si l'on a été obligé, en raison de l'état clinique de l'enfant, de le mettre sous l'oxygène.
 - Transfusions systématiques prudentes (10 à 12 cm³/kilo) à tous les enfants pesant moins de 1500 g. à la naissance, à partir de la 3ème semaine, et à condition que le fond d'oeil soit normal.
 - Essai de reprise de l'oxygénothérapie si l'on constate un début de rétinopathie, bien que notre expérience soit insuffisante pour juger de l'action thérapeutique.
-

TABLEAUX RESUMANT QUELQUES OBSERVATIONS

- I - Années 1953 et 1954 (1er semestre)
Prématurés de poids de naissance inférieur ou égal à 1.000 g.
- II - Années 1953 et 1954 (1er semestre)
Prématurés de poids de naissance compris entre 1001 et 1200 gr.
- III - Année 1953
Prématurés atteints de fibroplasie partielle.
Poids de naissance supérieur à 1200 gr.
- IV - Années 1951 et 1952
Prématurés atteints de fibroplasie rétrocrystal-
linienne totale ou partielle.

LEGENDE

P.N.	Poids de naissance
F.O.	Fond d'oeil
RC	Restes capsule vasculaire du cristallin
T	F.O. Troubles
VE	Vaisseaux étroits
M	Myopie
Stade I	Dilatation et tortuosité des vaisseaux
Stade II	Hémorragies néo-vaisseaux
Stade III	Trouble du vitré - Soulèvement périphérique de la rétine
Stade IV	Décollement de rétine partiel
Stade V	Décollement de rétine total
FRC	Fibroplasie rétrocrystallinienne complète
F.P.	Fibroplasie partielle.
GR	Globules rouges
Hb	Hémoglobine en grammes pour 100 cm ³ de sang
T	Transfusion

TABLEAU I

-51-

Noms	Antécédents maternels	P.N.	terme	date	Etat clinique	O ₂ Concentration Durée totale	Durée Concentration moy.	Angio- mes	date d'examen	Poids	O
CHA	toxémie gravidique grave Césarienne Anesthésie locale	1000	7½	18.12.53	Saturation sang cordon: 30% troubles respiratoires les premiers jours	55% 45% 40% <30% 7 semaines	5 jours 9 25 10 39%		3 ^e sem. 7 ^e - 8 ^e - 10 ^e - 11 ^e - 12 ^e -	950 1.440 1.550 1.670 1.760 1.945	40 (30)
COR	Rupture membranes 15 jours avant accouchement	1000	6	12.12.53	4 ^e semaine: cyanose tr. respiratoires ++	55% 45% 35% <30% 8 semaines	3 jours 20 25 9 37%		4 ^e sem. 7 ^e - 9 ^e - 10 ^e - 3 mois	925 1.550	4 31
LEB	grossesse gémellaire	930	7	21.10.53		55% 45% 35% <30% 6 semaines	5 jours 10 16 4 38%		5 ^e sem. 6 ^e - 7 ^e - 8 ^e - 3 mois	1.370 1.540 1.665 1.880	35 (30)
LEB	Surmenage ++	1000	6	7.10.53	2 ^e semaine: troubles digestifs 3 ^e mois: hydrocèle 7 semaines ½	55% 48% 40% 35% <30% 40%	1 jour 26 18 4 6		4 ^e sem. 6 ^e - 7 ^e - 8 ^e - 10 ^e - 12 ^e -	1.030 1.275 1.400 1.500 1.750 1.980	45 35 (30)
RUS	5 ^e accouchement prématuré 3 enfants décédés	975	7	25.1.54	3 ^e jour: convulsions subintrales tr. respiratoires ++ petite crise cyanose → largectil	65% 55% 45% 40% 35% <30% 7 semaines ½	7 jours 2 1 36 1 6 42%		1 jour 1 sem. 2 - 3 - 6 - 7 - 10 -	950 825 950 1.025 1.240 1.325	65 55 40 40 40 (30)
COF.		980		21.2.54	3 ^e sem. tr. resp. staphylocoques dans selles Radio pulm. suspecte 4 ^e sem. staphylococcie cutanée ++ 4 mois: otite	70% 45% 40% 35% 6 semaines	1 jour 4 jours 3 33 37%		2 ^e sem. 4 ^e - 6 ^e - 7 ^e - 8 ^e - 4 mois	1.100 1.225 1.300	35 35 35
VIN	grossesse gémellaire B.G.R. Forceps pour non-progression	1000	7½	1.6.54		60% 55% 50% 40% 35% 13 jours	2 jours 5 2 2 2 43,6%	+	2 ^e sem. 2 - 3 - 8 - 9 - 11 -	1.020 1.075 1.160 1.715 1.985	50

Codes
Reclinopathie

R.C.T.V.E.M.					Numerations		Traite- ments
					GR.	Hb	
1%	+	+			2.740.000	8.9	3 Transf.
2%			+		3.000.000	11	5: 2 ⁶ sem.
3%			+		3.250.000	11	
			++	+	3.100.000	11	
			+	+	3.100.000	11	
				+	3.970.000	11.9	
			FRC				
5%	+	+			3.720.000	13.4	
5%			+		1.960.000	7.5	6T 7, 8 ^e sem.
			+		4.330.000	15	2T 9 ^e sem.
				+			2T 10 ^e sem.
				+			
1%			+		2.325.000	8	T 5 ^e sem.
2%			+		3.035.000	10.3	T 6 ^e -
3%			+		2.780.000	10.8	T 7 ^e -
				+	3.445.000	12.2	TT 8 ^e -
				+			T 9 ^e -
1%	+	+			2.965.000	11.4	
1%		+	+		1.820.000	5.8	
1%			++		1.780.000	8	TT 7 ^e sem.
			++		3.080.000	11.	TT 8 ^e sem.
			+	+	2.940.000	12.3	TTT 9 ^e -
			FRC	+	3.000.000	12.5	TT 10 ^e et 11 ^e
1%	+				5.140.000	19	
1%	+	+					
1%	+	+					
1%	+	+			4.580.000	17	
1%	+	+			3.460.000	14.4	
1%				+	2.520.000	13.2	TT 8 ^e et 9 ^e
1%				+	3.040.000	12	
1%			F0 non regardé		2.580.000	9.6	TTT 3 ^e sem.
1%			F0 non regardé		3.250.000	13.2	TT 4 ^e sem.
1%					4.190.000	14.7	
1%					3.500.000	12	
1%				+	3.160.000	9.6	TT
1%				+			
1%					4.000.000	16.5	TT 2 ^e sem.
1%				+	3.700.000	15.8	TT 4 ^e et 5 ^e sem.
1%					3.410.000	10.2	TT 8 ^e sem.
1%				+	3.560.000	10.4	TT 9 ^e sem.
1%				+			

TABEAU II -

Noms	Antécédents maternels	P.N.	Terme	Date	Etat clinique	O ₂ Concentration Durée. Durée totale. Concentration moyenne	Angiomes	Date d'examen
BRO.	grossesse gémellaire jum. eau mort	1.160	7	3.4.53	premiers jours : pauses respiratoires ++	80 à 70% 18 j. 55% 1- 45% 28- 35% 7- 7 semaines 50%		4 ^e sem. 8 ^e sem. 10 ^e sem. 12 ^e sem. 13 ^e sem.
DEL.	liquide méconial	1.200	8 1/2 ?	18.12.53	3 ^e j. : cyanose et mouvements convulsifs P.L. → liq. tendu 11 ^e j. : ventriculo-graphie 5 ^e semaine : otite	45% 2 j. 55% ? 40% 7 j. 3 semaines 1/2 ?		1 ^{re} sem. 3 ^e - 6 ^e - 8 ^e - 12 ^e -
DES.	IV pare (III prématuré avec gros retard psycho-moteur) Siège	1.075	6 1/2	16.1.53	Atelectasie pulmonaire du côté droit. Gros thymus.	75% à 70% 12 j. 65% 18- 55% 11- 45% 2- 6 semaines 63%		3 ^e sem. 4 ^e sem. 5 ^e - 9 ^e - 10 ^e - 12 ^e -
DUC.	I Pare Hémorragie 3 ^e mois Fissuration membranes	1.200	6 1/2	30.11.53	Cyanose transitoire 1 ^{er} jour	55% 2 j. 45% 19- 40% 18- <30% 9- 6 semaines 39%		4 ^e sem. 6 ^e - 8 ^e - 9 ^e - 10 ^e -
ESC.	VI Pare Procidence cordon	1.100	7 1/3	15.8.53	Crise convulsive 5 ^e semaine - P.L. O ₂	50% 13 j. 45% 4 40% 17 5 semaines 44%		4 ^e sem. 6 ^e sem. 7 ^e - 8 ^e - 10 ^e -
ESP.		1.080	7	22.11.53	11 ^e semaine : pneumopathie → O ₂ 12 ^e semaine : otite	55% 8 j.- 45% 18- 40% 7- 30% 3- <30% 4- 5 semaines 1/2 : 43% Remise en Arménie sans O ₂ à 2 mois 1/2 pendant 10 jours		4 ^e sem. 5 ^e - 7 ^e - 9 ^e - 10 ^e - 13 ^e -

Poids	O ₂	P.O.							normal	Numerations		Maltiments	
		R	C	T	V	E	M	stades netinapathic I II III IV V		G.R.	Hb		
	45%	+		+				+		4370.000	13	actifer	
								±		2.940.000	9		
								±		3.200.000	10		
								+		3.245.000	9.8		
										5.360.000	2.0		
	+ concentr (Q)									+	3.805.000	16.3	
										+	3.490.000	11.6	
										+	2.285.000	8	
										+	3.030.000	9.8	
	65%	+								4.210.000	14.6		
	65%			+	+								
	55%			+	+					2.300.000	12	TT 7° sem.	
				+	+					3.470.000	15.2	TT 8° et 9°	
					+					+	4.620.000	11.6	T 10°
										+	3.800.000	12	actifer
1.300	40%			+						3.125.000	13.4		
1.460	<30%					±				2.830.000	11	TT 6° sem.	
1.800						±				2.800.000	10.4	TT 7° et 8°	
1.930						±				3.780.000	11.8	T 9°	
2.395										+	3.470.000	10.5	
1.250	40%									+	4.500.000	16	
1.500										+	4.000.000	14	
1.635						±				3.500.000	13		
1.700										+	3.260.000	12.3	
2.180										+	2.790.000	11	T actifer
1.250	40%	±		+						3.500.000	12		
1.350	30%			±						3.170.000	10.5		
1.630				±						2.000.000	7	T 8° sem.	
1.850						±				2.505.000	8.6	T 9° -	
2.170						±				2.965.000	11.3	T 10° -	
2.305	<30%									+	3.200.000	11	

Noms	Antécédents maternels	P.N. Terme	Date	Etat clinique	O ₂ Concentration. Durée. Durée totale. Concentration moyenne	Angiomes	Date d'examen	P
GAU.	VI Père Rupture prématurée membranes	1.200 6	9.10.53	en après 5 ^e troubles respiratoires 1 ^{er} j. 7 ^e jours : cyanose ++ foyer pulmonaire antibiotiques	55% 2 j. 45% 5 - 55% 4 - 45% 12 - <30% 4 - 4 semaines 44%	+	4 ^e sem. 1. 5 ^e sem. 1. 7 ^e - 1. 9 ^e - 2. 10 ^e - 2.	
MER.	II. Père. 17 ans albuminurie grossesse gémellaire jumeau décédé le 27.10	1.150 6	26.10.53	2 nd jour : géint entrançois thoracique 5 ^e jour : lavage estomac	70% 2 j. 55% 3 - 45% 14 - 40% 16 - 35% 3 - 5 semaines 44%		4 ^e sem. 1. 5 ^e - 1. 6 ^e - 1. 7 ^e - 1. 8 ^e - 1. 9 ^e - 1. 10 ^e - 1. 11 ^e - 8. 12 ^e - 2. 13 ^e - 1. 14 ^e - 1. 15 ^e - 1.	
PER.	I Père	1.020 5 3/4	27.10.53	1 ^{ers} j. : troubles respiratoires cyanose généralisée 3 mois : pneumopathie + otite O ₂ - Largactil	55% 9 j. 45% 8 - 40% 32 - 7 semaines 43% à 3 mois : Remis en Armstrong sous O ₂ . 8 j. ≤ 30%	++	3 sem. - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 10 - 12 - 13 - 4 mois	
VER.	membranes rotorpuées 5 j. avant accouchement	1.180 6	26.9.53	écoulement oculaire à la naissance	55% 5 j. 45% 22 - 30% 4 - 4 semaines 1/2 44%		4 ^e km. - 5 ^e - 6 ^e - 7 ^e -	
HER.		1.200 6	18.1.54	1 ^{ers} j. : troubles respiratoires 2 mois : troubles respiratoires remis en Armstrong → Largactil	45% 3 j. 40% 14 j. 35% 17 j. 5 semaines 38% Remis à 2 mois sous O ₂ fm. tr. respir. 35% 5 j. 30% 3		1 ^e sem. - 2 ^e - 3 ^e - 4 ^e - 6 ^e - 7 ^e - 8 ^e - 9 ^e - 12 ^e -	

Sécs	O ₂	FO										Normal	Numérations		Traitements	
		R	E	T	V	E	M	I	II	III	IV		GR	HG		
370	<30%	+		+									2.710.000	9.2	T	3 ^e sem.
460												+	3.020.000	10.4	T	4 ^e -
780												+	2.900.000	10.3	T	5 ^e -
100												+	2.520.000	9.6	T	9 ^e -
225												+	2.080.000	8	T	10 ^e -
100	40%											+	3.500.000	14		
270	40%											+				
360												+	3.400.000	12.5		
480										±						
720										++			2.630.000	12.2		
800										+						
950										++						
1050										+			2.550.000	10.3	Actifer	
1080										+			2.850.000	10	Pennac	
2260										++			3.385.000	10.6		
										FRG	+					
1000	40%	+	+										3.000.000	12		
1075	40%	+		+									1.965.000	7		
1150	40%	+											2.120.000	8.8	TT	5 ^e sem.
1300	40%									±			2.540.000	9.5	TT	6 ^e -
1450	<30%	+								+	±		3.440.000	12.4	TT	7 ^e -
1620										±			3.060.000	11.2	T	8 ^e -
1850										±			3.400.000	11.2		
1900		+											3.200.000	10		
2050	30%									D pupille un peu déformée			3.115.000	9.2		
2390										G cicatrice choroi-	+		3.150.000	10.2		
										rétinienne						
	45%			+												
												+	2.520.000	9.2	T	6 ^e sem.
												+	3.115.000	10.6	T	7 ^e -
												+			T	8 ^e -
1025	40%	++											3.570.000	14		
1130	40%	+		+	+											
1275	35%			+												
1425	35%									±						
1700										±			2.750.000	10.4	T	7 ^e sem.
1800						+		++	±				2.560.000	9.2		
1920								++	±							
2210	35%							++	±				2.490.000	8.5		
2520								+								

Noms	Antécédents maternels	P.N.	Terme	Date	Etat clinique	O ₂ Concentration. Durée. Durée totale. Concentration moyenne	Angiomes	Date examen
HER.	Placenta d'endométrite Grippe avec 39° les der- niers jours de la grossesse	1.020	6	24.3.54	1 ^{er} j. cyanose ++	59%	1 j.	3 sem.
					troubles respiratoires	40%	11 -	4 -
					→ Largactil	50%	3 -	5 -
					3 ^e , 5 ^e , 17 ^e jours	60%	2 -	6 -
					troubles respiratoires ++	40%	16 -	7 -
					→ Largactil	5 semaines	43%	8 -
								9 -
								10 -
								11 -
								12 -
LEF.	grossesse gémellaire jumeau décédé	1.200		3.1.54		45%	15 j.	3 mois
						40%	13 -	2 ^e sem.
						35%	2 -	4 ^e -
						<30%	7 -	5 ^e -
						5 semaines	39%	6 ^e -
								8 ^e -
								10 ^e -
								11 ^e -
								12 ^e -
								13 ^e -
								15 ^e -

Poids	O ₂	F.O.										Numération		
		RC	T	VE	M	stades retinopathia					Norme	G.R.	Hb	
						I	II	III	IV	V				
875	40%	++	+									4.760.000	17	
950	40%	+												
1.060											+	4.090.000	12.8	
1.130						±						3.100.000	9.6	T. 7 ^e sem.
1.330						++	++					2.900.000	10	vitamine B ₁₂
1.460	59%						+							
1.770	40%							+				2.430.000	8.6	
1.800	41%								+			2.580.000		
2.000	40%								++					
2.125	41%								++			2.970.000	9.6	
2.250	30%					F.R.C.				+				
1.125	45%	+	+	+								4.290.000	14.4	
1.350	40%	+		++								2.990.000	12.2	
1.480	<30%	+		+								2.980.000	10.3	
1.650						±								T 6 ^e sem.
1.800						±						3.000.000	11	T 9 ^e sem.
2.075						++	±					3.200.000	11.3	
2.340						+		±						
2.370								±						
2.610										+		3.300.000	9.6	vitamine B ₁₂
										+		3.450.000	10.4	

TABLEAU III -

- 59 -

Noms	Antécédents maternels	P.N.	Terme	Date	Etat clinique	Oxygène Concentration Durée totale	Durée moyenne	Angiomes	Date d'examen
J.E.C.	grossesse gémellaire (jumeau mort) tuberculose pulm. B.K. 10 extra. pleural en Janvier 53 albuminurie au 4 ^e mois	1.500	6 1/2	22.7.53	crie 2 minutes après naissance 3 ^e j. troubles respiratoires et digestifs ++ état très grave jusqu'au 20.8	55% 45% 40% 50% 55% 40% 430%	16 jours 1 - 5 - 3 - 6 - 5 - 15 -		7 ^e sem. 9 ^e - 10 ^e - 11 ^e - 12 ^e -
SAU	III Pare 24ans mélhragies 5 ^e mois liquide méconial mère subite- rique	1300	5 2/3	8.3.53	pyodermite 5 ^e jour	55% 45% 4 semaines	6 jours 22 - 47%		4 ^e sem. 5 ^e - 6 ^e - 7 ^e - 9 ^e - 11 ^e - 12 ^e - 15 ^e - 4 mois 7 mois
POR.	grossesse gémellaire	1300	7	12.1.53		65% 55% 45% 5 semaines	9 jours 25 - 2 - 56%		3 sem. 4 - 5 - 6 - 7 - 9 - 10 - 12 - 14 - 15 - 8 mois 10 mois

[illegible]

TABLEAU IV -

- 61 -

Noms	Antécédents maternels	P. N.	Terme	Date	Etat clinique	O ₂ Concentration Durée totale. Concentration Durée moyenne	Angiomes	Date examen
MON.	Pertes sanglantes pendant toute la grossesse	1.300	6	28.12.51	8 ^e semaine : plusieurs crises de cyanose - oedème	? 6 à 8 l/min. pendant plusieurs semaines	+++	3 ^e se 5 ^e 6 ^e 7 ^e 8 ^e 4 m
VIR.	RHO placenta praevia siège grande extraction hystérectomie	1.600	?	2.3.51	siège toxicose 6 ^e semaine	?		7 ^e se 8 8 m
BON.	Pertes sanglantes quelques jours avant accouchement Durée du travail 35 heures	1.030	6	26.8.52	1 ^{er} jour : troubles respiratoires cyanose ++	? plusieurs l/min pendant plusieurs semaines	+	5 se 9 10 11 12 13 15 16
DEM.	glycosurie 3 ^e mois 6 ^e mois : 298 %	1.050	6	30.9.52	troubles respiratoires	? Isolette sous O ₂ pendant 7 semaines Armstrong sous O ₂ jusqu'à 15 ^e semaine	+++ Angiomectomie	1 7 ^e 8 ^e 10 ^e 11 ^e 12 ^e 14 ^e 15 ^e 17 ^e 5 m 6 m
MED.		1.490	6 1/2	12.11.52	tirage 2 ^e j. tr. respiratoires à 2. sem. PL → liquide xanthochromique	? Isolette 5 j. Armstrong Isolette 10 j. Armstrong ?		3 ^e se 5 ^e 7 ^e 9 ^e 11 ^e 8 m

Noms	Antécédents maternels	P.N.	Terme	Date	Etat clinique	O ₂ Concentration Durée totale	Durée concentration moyenne	Angiomas	Date examen
PLO-	membranes pompées 4 jours avant accouchement	1.380	6 1/2	19.11.52		? 80% 65% 55% 50% 40% 35% ensuite ? remis à 65% à 5 semaines ensuite ?	18 j. 1 - 1 - 1 - 5 - 6 - 1 - 7 jours		3 sem- 4 - 5 - 6 - 10 - 3 mois 16 mois
PUB.	grossesse gémellaire jumeau décédé 36 ^e heure	1.500	6 1/3	13.10.52	1 ^{er} j. troubles respiratoires 3 ^e semaine: sous-maxillite suppurée	? Isolette pendant 1 mois Remis sous O ₂ après examen 7 ^e semaine			3 ^e sem- 4 ^e - 6 ^e - 7 ^e - 9 ^e - 10 ^e - 11 ^e - 4 mois
SCH.		1.670	7 ?	25.2.52		?			5 sem- 7 ^e - 8 ^e - 10 ^e - 4 mois
GOU-	excès liquide amniotique	1.950	7 1/3	10.6.52	brépidant ++ paraissant plus immature que terme présumé maligne P.N. pieds bots subluxatum hanche souffle systolique: Maladie de Roger? mort à 7 mois otite			1.910 2.820 2.580	3 ^e sem- 6 ^e - 7 ^e - 8 ^e -

A. C. T. H.

Vu : le Président de Thèse

Professeur E. LEVY-SOLAL

Vu : Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREWS G.C. et DOLTONKOS A.N.: Skin hemangioma and retrolental fibroplasia. Arch. Derm. et Syphil. Chicago, 68 : 320-322 Sept. 1953.
- APPELBAUM A. : RLF - Disease of the eyes of premature infants, with report of a case.
Ann. West. Med. et Surg. 3 : 205-209 (June 1949)
- APPELBAUM A. : RLF - Recent advances and recommendations.
Ann. West Med. et Surg. 4 : 476-750 (Nov. 1950)
- APPELBAUM A. : RLF - Recommendations.
Digest Opht. 13 : 286-287 (Mar. 1951)
- APPLE C. - RLF - Am. J. Opht. 37 - 68-78 (Jan. 1954)
- ARRUGA H. - FRL Gac. Med. espan. 24 : 51-54 (Fév. 1950)
- ARRUGA H. - FRL Arch. Soc. Ophtal. Hispano-amc. 10 : 468-477 (May 1950)
- ASHTON N., CWARD B. et SERPELL G. : Role of oxygen in the genesis of RLF. Brit. J. Opht. 37 : 513-520 (Sept. 1953).
- AURICCHIO C. La fibroplasia retrolenticolare.
La Pediatria. Napoli 61 : 267-277 (1953)
- BAAR H.S. : Proc. Roy. med. 43 : 233 (Mar 1950)
- BAKWIN R.M. : Arch. Opht. 36 : 362 (Sep. 1952).
- BARCROFT J. Researches on pre-natal life.
Blackwell Scientific Publications, Oxford I (1946)
- BEDROSSIAN R.H. : A new aid in the examination of premature infants. Am. J. Opht. 35 : 1501 (1952)
- CARMICHAEL P., RITTER J. : Retinopathy of prematurity and oxygen. Am. J. Opht. 37 : 78-86 (Jan 1954)
- BEEM, M.O. and SMITH C.A. : Response of premature infants to dietary change. Presented at the 22 nd annual meeting Soc. for Pediat. Res. (May 1952).
- BELLOWES J.G. : Lens and vitreous.
Arch. Opht. 45 : 472-498 (Apr. 1951)
- BEMBRIDGE B.A. and JACKSON C.R.S. : Pathological examination of 9 cases of RLF. Brit. M.J. 4746 : 1484-1487 (Dec. 1951)
- BEMBRIDGE B.A., JACKSON C.R.S., COXON M., HOULTON A.C.L., and SMALLPEICE; B.
RLF. A problem of prematurity.
Brit.M.J. 4760 : 675 - 680 (Mar. 1952).
- BJELKHAGEN I : RLF. in Sweden. Acta Pediatrica : 41 : 74-86 (Jan 1952)
- BJELKHAGEN I.: RLF.

- BERAUD - Lumière et prématuration.
Arch. franç. Pédiat. 8 : 561 (1951)
- BITOUZE J. La fibroplasie rétrolenticulaire et la persistance du vitré primitif. Thèse PARIS (1950)
- BLATTNER R. - Retrolental fibroplasia.
J. of Pediatrics 38 No 5 : 661-662 (May 1952)
- BLIX H. : Retrolental fibroplasia.
Nord. med. tidskr. 46 : 1419-1420 (Sept. 1951)
- BLODI F.C., SILVERMAN W.A., DAY R., and REESE A.B. : Experiences with corticotropin (ACTH) in the acute state of retrolental fibroplasia. Amer. J. Dis. Child. 82 : 242-245 (Aug. 1951).
- BOLHUIS J.H. Van : Retrolentale fibroplasie.
Maandschr. v. kindergeneesk., 19 : 17-28 (1951)
- BOUSQUET F.F. and LAUPUS W.E. : Studies on the pathogenesis of retrolental fibroplasia.
Am. J. Ophth. 35 : 64-68 (May, Part II 1952)
- BROENDSTRUP P. et FLENSBORG E.W. : The relation of retrolental fibroplasia to oxygenotherapy.
Acta paediat. Uppsala, 42 No 5 : 474 (Sept. 1953)
- BROWN C.A. and CORNER B. : Retrolental fibroplasia; early development and the effect of ACTH in treatment.
Brit. J. Ophth. 36 : 281-302 (June 1952)
- BUFFINGTON W.R. : Congenital anomalies resulting from premature birth; rubella infection of mother during pregnancy.
New Orleans M. et S. J. 100: 466-470 (April 1948)
- CALLISON E.C. and ORENT-KEILES E. : Anomalities of the eye occurring in young vitamin E - deficient rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 76 : 295-297 (Jan. April 1951)
- CAMERON A.J. : Ocular defects in premature twins.
Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 231 (Mar. 1950)
- CAMPANELLA C. : Fibroplasia retrolentale o retinopatia dei prematuri.
Aggiornamento pediatrico. Roma. 5 No 3 : 145-152 (Mars 1954)
- CAMPBELL F.W. : Br. Ophth. U. Kingdom, 41 : 287-300 (1951)
- CAMPBELL F.W. : Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach.
Med. J. Australia, 2 : 48-50 (July 1951)
- CHACE R.R., MERRITT K.K., and BELLOWS M. : Ocular findings in the new born infant; preliminary report. Arch. Ophth 44 : 236-242 (1950)
- CHISHOLM J.F. : Retrolental fibroplasia.
Arch. Ophth. 42 : 845 (Dec. 1949)

- CLASSIFICATION of RETROLENTAL FIBROPLASIA :
Amer. J. Ophth. Chicago, 36 No 10 : 1333-1335 (Oct.1953)
- CLIFFORD and WELLER K.F. : Absorption of vitamin A in
prematurely born infants, with experience in use of absor-
bable vitamin A in prophylaxis of retrolental fibroplasia.
Pediat., I : 505-511 (Apr; 1948)
- COHEN S., DEMETRY J.P. and HERMANN H. : Resistance of rod
cells to dialuric acid in premature infants with retrolental
fibroplasia. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 77 : 134-135 -
(May 1951)
- COLE J.W., ORBISON J.L., HOLDEN W.D., HANCOCK T.J. and
LINDSAY J.F. : A histological study of the effect
of cortisone on wounds healing per primam.
Surg. Gynec. et Obst., 93 : 321-326 (Sept.1951)
- COLE P. : Retrolental fibroplasia in a premature infant now
aged 2 years. Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 834 (Nov.1950)
- COWAN T.W. : Retrolental fibroplasia : review of literature.
Proc. Staff Meet. Clin., Honolulu, 16 : 53-58 (May 1950)
- COXON M.W. : Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 41 : 591-598 (1951)
- COXON M.W. : Experiences with retrolental fibroplasia in
Oxford.
Proc. Roy. Soc. Med. 45 No. 5.: 863-865 (Dec. 1952)
- CROSS A.G. : Review : retrolental fibroplasia. Ophth. Lit.
4 No 2 : 80-88 (1950)
- CROSSE V.M. : Retrolental fibroplasia.
Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 232 (Mar. 1950)
- CROSSE V.M. : The problem of retrolental fibroplasia in the
city of Birmingham. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 41 :
609-612 (1951).
- CROSSE V.M., EVANS J.P. : Prevention of retrolental fibroplasia.
Arc. Ophth. Chicago, 48 : 83-87 (Jul. 1952)
- CURRENCE W. : Hypothermia in the etiology of retrolental
fibroplasia.
Arch. Ped. New York, 70 No 10 : 326-332 (Nov.1953)
- DANCIS J., LEWIS J.M., and GUY L.P. : Retrolental fibroplasia;
a statistical study with particular reference to the
effect of vitamin A.
New England J. Med. 245 : 402-406 (Sept. 1951)
- DANIELSON R. : Amer J. Ophth.; Soc. Trans., 33 : 299 (Feb.
1950)
- DELTHIL : Communication à la Sté de Pédiatrie - Paris(Mai 1954)
- DENTI A. et BERNARDI M. : La retinopatia dell'immaturato.
Minerva Medica, TORINO, 45 No. 18 : 616-620 (Mars 1954)

- DESBUQUOIS, BIDAULT, ARNAUD R., CAILLARD et BOULARD P. : Transfusions de sang ordinaire et de sang placentaire chez les prématurés. (Arch. franç. Pédiat. 10 : 404 (1953)/
- DESBUQUOIS, BIDAULT et CAILLARD : La rétinopathie des prématurés. Gazette médicale de France. Paris. 60 No 17 : 885-894 (Sept. 1953)
- DIXON J.M. and PAUL E.V. : Separation of the pars ciliaris retinae in retrolental fibroplasia. Am. J. Ophth. 34 : 183-190 (May Part II 1951).
- DOLCET BUXERES L. : Retinopatía hiperplásica del prematuro; fibroplasia retrolental. Arch. Soc. oft. hisp. amer., Madrid, II : 75-77 (Jan. 1951)
- DOLCET, BUXERES L. : Nuevos aspectos oculares en la infancia : toxoplasmosis, histoplasmosis, fibroplasia retrolental. Arch. Pédiat. 7 : 79-89 (Juil. 1951)
- DOLLFUS M.A. et AUVERT B. : Le gliome de la rétine et les pseudogliomes. Rapport présenté à la Soc. Française d'Ophth. le 23 Juin 1953. Paris. Masson (1953) p. 390-430.
- DORELLO U. et POLI L. : Indagine oftalmoscopica e considerazioni cliniche sul prematuro in rapporto alla fibroplasia retrocris-tallinica. Arch. italiano die Pédiat. e Puer. Bologno, 16 No I : 3-32 (1953)
- DOUGLAS A.A. : Two cases of retrolental fibroplasia. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 70 : 97 (July 1950)
- DOWNING A.H. : Retrolental fibroplasia. J. Iowa M. Soc., 40 : 60-65 (Feb. 1950)
- DUNHAM E.C. : Premature Infants : A Manual for Physicians. Washington D.C., Children's Bureau Pub. p. 325 (1948)
- DUNHAM E.C. : Retrolental fibroplasia in premature infants. Bulletin O.M.S. 4 No.4. : 605-620 (1951)
- DUNPHY E.B. : Medical progress. Ophthalmology. New England J. Med. 235 : 117-122 (25 July 1946)
- EPSTEIN B. : Retrolental fibroplasia; cause of blindness in premature infants. South African M.J., 24 : 275-276 (April 1950)
- ETIENNE R. et ROUGIER R. : Fibroplasie rétrodris-tallinienne guérie par la cortisone. Bull. Soc. Opt. France (1951) 746-750.
- EVANS P.J. : Retrolental fibroplasia. Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 232 (Mar. 1950)
- EVANS P.J. : A case of retrolental fibroplasia. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 70 : 97 (1950)
- EVANS J.P. : Retrolental fibroplasia : Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom, 71 : 613-616 (1951)

- EXLINE E.J. and HARRINGTON M.R. : Retrolental fibroplasia : clinical statistics from the premature center of the Charity Hospital of Louisiana at New Orleans.
J. Pediat. 38 : 1-7 (Jan. 1951)
- FITZGERALD J.R., BELLWS J.G., DONEGAN J.M., GAMBLE R.C., KRAUSE A.C., MANN W.A., PEARLMAN M.D., and ZEKMAN T.N. : Early clinical results of ACTH and cortisone treatment of ocular diseases.
Arch. Ophth. 45 : 320-333 (Mar. 1951)
- FLEMING N. : Retrolental fibroplasia in monovular twins.
Proc. Roy. Soc. Med., 43 : 231 (Mar. 1950)
- FLETCHER M. : The developing fundus oculi of the premature infants and its relationship to retrolental fibroplasia.
J. Pediat. St Louis 43 No 5 : 499-523 (Nov. 1953)
- FONTAINE M. : Rétinopathie des prématurés.
Arch. Opht. Paris 14 : 140-153.
- FORRESTER R.M., JEFFERSON E., NAUNTON M.B., Oxygen and retrolental fibroplasia; a 7 years survey.
The Lancet, London, 2 No.6 : 258-260 (7 Aug. 1954)
- FRANCESCHETTI A. : La fibroplasia rétrocrystallinienne.
Ophthalmologica, 121 : 74-75 (Fev. Mars 1951)
- FRANCOIS P. : Les pseudo gliomes congénitaux par fibrose rétrolenticulaire ou hyperplasie du vitré primitif.
Bull. Soc. Opht. Paris, 5 : 252-255 (1948)
- FRANKLIN A.W. : Retrolental fibroplasia in a premature baby. Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 235 (Mar. 1950)
- FRANKOWSKA J. : Fibroplasia retrolentalis : Pediatría Polska. 27 No.8 : 971-978 (Août 1952).
- FRIEDENWALD J.S., OWENS W.C. and OWENS, E.U. : Retrolental fibroplasia in premature infants, III : The pathology of the disease. Tr. Am. Ophth. Soc. 49 : 207-234 (June 1952)
- FRIEDERISZICK F. et LEMMINGSON W. : Zum krankheitsbild der retrolentalen Fibroplasia.
Medizinische Klinik. München 48 No. 18 : 628-630 (Mai 53)
- GALLOWAY N.P.R. : Fibrosis of posterior vascular sheath of the lens. Proc. Roy. Soc. Med., 41 : 724 (1948)
- GILGER A.P. : Retrolental fibroplasia in prematurely born children.
Ame. J. Ophth. 32 : 917-929 (July 1949)
- GIMBLET C.L. : Retrolental fibroplasia.
Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 231 (Mar. 1950)

- GIRAUD P. et coll. (Marseille) - Un élevage de prématurés sans rétinopathie. Arch. fr. Ped. II n° 7 : 763-766 (1954)
- GOLDMAN H. and TOBLER W. : Zur Aetiologie der retrolentalen Fibroplasie.
Schweizerische medizinische Wochenschrift. 82 No.15 : 381 (1952)
- GORDON H., LUBCHENCO L., HIX J. : Observations on the etiology of retrolental fibroplasia.
Bull. of the Joh. Hopkins Hospital. Baltimore 94. No. I : 34-44 (1953)
- GRAHAM B.D., REARDON H.S., WILSON J.S., TSAO M.U. and BAUMAN M.L. : Physiologic and chemical response of premature infants to oxygen enriched atmosphere.
Pediat. 6 : 55-71 (Jul. 1950)
- GUY L.P., DANCIS J., LANMAN J.T., : Retrolental fibroplasia.
New York State J. Med. New York. 53 No. 24 : 2999-3002 (15 Dec.1953)
- GUY L.P. : Retrolental fibroplasia : ophtalmoscopic findings during the first 2 weeks of live.
Am. J. Ophth. Chicago. 36 No. I : 85-89 -1953 -
- GYLLENSTEIN L., HELLSTROM B.E. : Retrolental fibroplasia; animal experiments. The effect of intermittently administered oxygen on the post natal development of the eyes of full term mice; a preliminary report.
Acta paediat. 41 No. 6 : 577-582 (Nov.1952)
- HARLEY R.D., and MATHER R.W. : Peripheral choroiditis simulating retrolental fibroplasia.
Am. J. Ophth. 33: 1417-1420 (Sept. 1950)
- HEATH P. : Retrolental fibroplasia as a syndrome; pathogenesis and classifications.
Arch. Ophth. 44 : 245-274 (Aug.1950)
- HEATH P. : Correlation of some diseases of the fundus and their pathology - Arch. Ophth. 44 : 491-492 (Sep.1950)
- HEATH P. : Pathology of retinopathy of prematurity : Retrolental fibroplasia - Am.J. Ophth. 34 : 1249-1259 (Sept.1951)
- HEDLUND-KRISTIANSEN E. : A case of retrolental fibroplasia.
Nord. med. tidskr., 46 : 1108 (July 1951)
- HEPNER W.R. : Retrolental fibroplasia in premature infants and in kittens.
Presented at the 22nd annual meeting; Soc. Pediat. Res. May 1952)
- HEPNER W.R. : Retrolental fibroplasia : animal studies; induced vascular engorgement and hyperplasia of the iris, tunica vasculosa lentis and retina in kittens.
Pediat. 9 : 602-606 (1952)

- HEPNER W.R., KRAUSE A.C. and DAVIS M.E. : Retrolental fibroplasia and light Pediat. 3 : 824-828 (June 1949)
- HEPNER W.R., KRAUSE A.C. and NARDIN H.B. : Retrolental fibroplasia (encephalo-ophtalmic dysplasia) a study of 66 cases.
Pediat. 5 : 771-782 (May 1950)
- HEPNER W.R., KRAUSE A.C. : Retrolental fibroplasia; clinical observations. Pediat. 10 No.4 : 433-443 (Oct. 1952)
- HEPNER W.R. : Retrolental fibroplasia.
Am. J. Dis. Child. Chicago. 88 No. 3 : 356-361 (Sep.1954)
- HIPSLEY E. : The incidence of RLF. in premature infants in Sidney.
Med. J. Australia. 39 th year No 14 : 473-475 (5 Apr. 1952)
- HIRST W : RLF with glaucoma.
Amer. J. Ophth. 31 : 1498 (Nov. 1948)
- HOLM E. : Retinopathia prematorum.
Acta Ophth. 27 : 623-631 (1949).
- Retinopathi hos for tigligt fødte born (fibrosis sive fibroplasia retrolentis)
Ugesk. laeger. 112 : 1186-1187 (Aug.1950)
- HOROVITZ I. and SCHIFF E. : Modern conceptions on anomalies of the crystal lens and its vascular tunic in the born
Acta med. Orient., 6 123-126 (Apr.1947)
- HOULTON A.C.L. : Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom : 71 : 583-590 (1952) - Study of cases of RLF seen in Oxford.
- HUGGERT A. : The appearance of the fundus oculi in premature infants, with special reference to the early stages of RLF. Acta Pediat. Suède. 41 No : 5 : 463-477 (Sep. 1952)
- HUGGERT A. : The supply of oxygen to prematures and the appearance of RLF. Acta Paediat. Stockolm, 42 No 2 147-156 -Mars 1953-
- HUGGERT A. : Appearance of the fundus oculi in prematurely born infants treated with and without oxygen. 43 : 327-336 (Jul.1954)
Acta paediat. Uppsala.
- INGALLS T.H. : Congenital encephalo-ophtalmic dysplasia; epidemiologic implications.
Pediat. I : 315-325 (Mar. 1948)
- INGALLS T.H. - Epidemiology of encephalo-ophtalmic dysplasia.
J.A.M.A., 138 : 261-264 (Sep.1948)
- INGALLS T.H. : Study of congenital anomalies by epidemiologic methods, with consideration of RLF, as acquired anomaly of foetus.
New England J. Med., 243 : 67-74 (July 1950)

- INGALLS T.H. - TEDESCHI C.G. and HELPERN M.H. : Congenital malformation of the eye induced in mice by maternal anoxia; with particular reference to the problem of RLF in man.
Am. J. Ophth. 35 : 311-328 (Mar. 1952)
- INGALLS T.H., PURSHOTAM N. : New England J. Med. 250 : 621 (1954) - Oxygenation and R.L.F.
- JACKSON B and KINSEY V.E. : Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom , 41 : 599-604 (1951)
- JEFFERSON E. : Retrolental fibroplasia.
Arch. Dis. Child. 27 No. 134 : 319-326 (Aug. 1952)
- KAYE H. and RUDOLPH A.M. : RLF; report of 2 African cases and a brief review of the literature.
South African M.J., 24 : 1089-1092 (Dec. 1950)
- KING M.J. : RLF; clinical study of 238 cases.
Arch. Ophth., 43 : 694-711 (Apr. 1950)
- KINSEY VE and ZACHARIAS L. : RLF : incidence in different localities in recent years and correlation of incidence with treatment given infants.
J.A.M.A., 139 : 572-578 (Feb. 1949)
- KINSEY V.E. : Present status of RLF.
Arch. Ophth. 44 : 749-753 (Nov. 1950)
- KINSEY V.E. and CHISHOLM J.F. : RLF
Am. J. Ophth. 34 : 1259-1268 (Sep. 1951)
- KLIEN E.A. : Histopathologic aspects of RLF.
Arch. Ophth. 41 : 553-561 (May 1949)
- KRAMER B., GORDON S.M., BERGER H.M. and SOBEL A.G. : Aqueous dispersion of vitamin A and D in premature infants; studies with reference to rickets and RLF.
Am. J. Dis. Child., 82 : 17-27 (July 1951)
- KRAUSE A.C. : Congenital encephalo-ophthalmic dysplasia.
Arc. Ophth. 36 : 387-444 (Oct. 1946)
- KRAUSE A.C. : Etiology of RLF Am. J. Ophth. 34 : 1003-1006 (July 1951)
- KRAUSE A.C. : Blindness in premature infants, with special reference to RLF. Texas Rep. Biol. 9 : 46-58 (1951)
- LABRADOR R.R. : RLF. or Terry's disease.
Rev. cubano ped., 22 : 584-596 (1950)
- LAFOURCADE J. : La fibroplasie retrocristallinienne.
Le Nourrisson. 40ème année No. I : 30-37 (Jan. Mars 1952)

- LA MOTTE W.O., and TYNER J.S. : Observations on RLF.
Arch. Ophth., 44 : 620-624 (Oct. 1950)
- LA MOTTE W.O., and TYNER J.S., and SCHEIE H.G. :
Treatment of RLF with vitamin E, ACTH and cortisone. Arch.
Ophth., 47 : 556-569 (May 1952)
- LANMAN J.T., GUY L.P. and DANCIS J. : Adrenocorticotropic
hormone in the therapy of RLF. Pediat., 9 : 27-31 (Jan. 1952)
- LANMAN J.T., GUY L.P. and DANCIS J. : RLF and oxygenotherapy
J.A.M.A., 155 : 223 (May 1954)
- a - LEMASSON - Les formes régressives de la rétinopathie des
prématurés (Fibroplase rétrolentale) Thèse Paris (1951)
- LAUPUS W.E. and BOUSQUET F.P. : RLF.; the role of hemorrhage
in its pathogenesis. Am. J. Dis. Child. 81 : 617-626 (May
1951)
- LAUPUS W.E., BARNETT H.L., Mc NAMARA H., NERTON E.W.D.,
and BOUSQUET F.P. - Further observations on RLF.
including measurements of the intra-arterial blood
pressure in premature infants. Presented at the 22nd
annual meeting of the Soc. Pediat. Res., (May 1952)
- LELONG M., ROSSIER A., BARON J.B., et LE TAN VINH :
5 cas de fibroplasie rétrolentale chez des prématurés.
Arch. franç. pediat., 7 : 337-347 (1950)
- LELONG M., VELTER E., DESVIGNES P., ROSSIER A. et BARON
J.B. : 2 cas de FRL Bull. Soc. Ophtal. Paris 3 : 73-81
(Mars 1950)
- LELONG M., RENARD G., ROSSIER A., LEMASSON C. et MICHELIN
J. : La rétinopathie des prématurés : documents iconographiques.
Presse Med., 59 : 705-708 (Mai 1951)
- LELONG M., ROSSIER A., LEMASSON C., et MICHELIN J. : La
rétinopathie des prématurés, Arch. franç. Pediat. 8 :
559-561 (1951)
- LELONG M., ROSSIER A., LEMASSON C., MICHELIN J.,
FONTAINE M. et AUDIBERT : Sur la rétinopathie des pré-
maturés. Arch. franç. pediat. 9 : 897-914 (1952)
- LELONG M. : La fibroplasie rétrolentale.
Minerva nipiologica Milano. Anno 3 No. 2 : 37-41 (Mars
avr. 1953)
- LELONG M., ROSSIER A., FONTAINE M. : Les séquelles partielles
de la rétinopathie des prématurés. Communication au 7ème
Congrès International de Pédiatrie. La Havane 12 Oct. 1953.
- LEVINE S.Z. : Summary record of panel on RLF and the effect
of vitamine E (with and without vitamin A) . Infant metabolism
seminar at Leyden (1950)

- LINDBLAD Y : Om RLF; Nord-med. tidskr., 46 : 1204 (Aug. 1951)
- LOCKE J.C. and REESE A.B. : RLF : the negative role of light, mydriatics, and the ophthalmoscopic examination in its etiology.
Arch. Ophth. 48 : 44-47 (July 1952)
- LONG H.D. : RLF. Am. J. Ophth., 35 : 431 (Mar. 1952)
- LUBCHENCO L., BOYD E., DRESSLER M. : Growth of prematurely born infants with and without RLF.
Am. J. Dis. Child. Chicago, 86 : 466-468 (1953)
- M. & R. Pediatric Research Conference RLF. Report of conference held at Bellevue Medical Center, New York (28 April 1951)
Chairman : HOLT J.E.
- MAHER D.B. : Persistence of hyaloid and retrolental fibroplasia.
Am. J. Ophth. 33 : 1603-1604 (Oct. 1950)
- MALLEK H. and SPOHN P. : RLF. Canada M.A.J., 63 : 586-588 (Dec. 1950)
- MARIN AMAT M. et MUNOZ PATO : FRL., con presentacion del caso.
Arch. Soc. oftal. hispano-am., Madrid, II : 425-432 (Avri. 1951)
- MARTIN J.K. : RLF. occuring in twins.
Proc. Roy. Soc. Med., 43 : 235 (Mar. 1950)
- MAUMENEE A.E. : Diseases of the retina. Arch. Ophth. 45 : 573-578 (May 1951)
- MAUMENEE A.E. : Diseases of the retina. Arch. Ophth. 47 : 643-650 (May 1952)
- MAC DONALD P.R. : RLF Med. Clinics North America, 36 : 1579-1585 (Nov. 1952)
- Mc LEAN J.M., GORDON D.M. and KOTTEEN H. : Clinical experiences with ACTH and cortisone in ocular diseases.
Tr. Am. Acad. Ophth. 56 : 565-572 (May June 1951)
- MESSEAGER N. De la fibroplasie rétrolenticulaire.
Thèse Paris No. 425 (1950)
- MINKOWSKI A. : L'atteinte des petits vaisseaux au cours des hémorragies néo-natales. Le Sang, 22 : 701-713 (1951)
- MINKOWSKI A. : Exploration et atteinte des petits vaisseaux chez le nouveau-né. Gazette Med. de France 135-141 (Oct. 1952)
- MINKOWSKI A. : Rétinopathie des prématurés. Journées Pédiatriques 95-105 (1953)
- MINKOWSKI A. et GAILLEBOTTE N. : Les variations de concentration en oxygène à l'intérieur des incubateurs.
Semaine des Hôpitaux Paris Année 28 No. 75 (10 Oct. 1952)
- MINKOWSKI A. et AUVERT B. : Causes de la rétinopathie des prématurés. Discussion. La Presse Méd. Paris, 61, No 31 : 653-656 (6 Mai 1953)

- MINTON J. and COLE P. : RLF. Brit. M.J. 4704 : 450-453
Mar.1951.
- MOFFAT P.M. : Clinical aspects of RLF.
Proc. Roy. Soc. Med. 43 : 223 (Mar. 1950).
- MONBRUN M. : 5 cas de FRL, chez les prématurés. Discussion.
Arch. franç. Pediat. 7 : 660 (1950)
- MONFETTE C. : La fibroplasie retrocristallinienne.
Union Med. du Canada; Montréal, 82 No.9 : 1011-1012
Sep. 1953
- MUSINI A. : Affezioni oculari caratteristico dei
prematuri.
Osp. Maggiore, Milano, 38 : 319-320 (Juin 1950)
- NEWMAN M.L. : RLF. Illinois M.J. 100 : 245-248 (Oct. 1951)
- OWENS W.C. and OWENS E.U. : RLF in premature infants.
Am. J. Ophth. 32 : 1-21 (Jan. 1949)
- OWENS W.C. : RLF. In premature infants : studies on pro-
phylaxis of disease use of alpha-tocopherol acetate.
Am. J. Ophth., 32 : 1631-1637 (Dec.1949)
- OWENS W.C. : RLF Am. J. Pub. Health, 40 : 405-408
Apr.1950
- OWENS W.C. : RLF. in premature infants. arc. Ophth.
44 : 479 (Sep. 1950).
- PARINI F. et MUSINI A. : Due nuove forme di disgenesia
oculare : la "persistenza ed iperplasia del vitreo
primario" e la "fibroplasia retrolenticolare".
Boll. Ocl., 29 : 585-602 (Sep. 1950)
- PATZ A. (and al) : Oxygen studies in RLF. The production
of the microscopic changes of RLF. in experimental
animals.
Am. J. Ophth. Chicago, 36 : 1511-1522 (Nov. 1953)
- PATZ A., HOECK L., LACRUZ E. de : Studies on the effect
of high oxygen administration in RLF. Nursery observations.
Am. Ophth. 35 : 1248 - 1253 (Sep. 1952)
- PATZ A. : Clinical and experimental studies on role of
oxygen in RLF. Tr.Am. Acad. Ophth. and Oto laryng.
(Jan. Feb. 1954)
- Premature birth and RLF.
Journal of the India Med. Assoc. 22 : 29-30 (Oct. 1952)

- PAUL T.O. : Blood groups and effects of Roentgen irradiation in RLF. Arch. Opth. 41 : 659-666 (June 1949)
- PESME P. : Un cas de fibroplasie rétrolenticulaire. J. de med. de Bordeaux. (Nov. 1951)
- RAGAN C., HOWES E.L., PLOTZ C.M., MEYER K., BLUNT J.W. and LATTES R. The effect of ACTH and cortisone on connective tissue.
Bull. New York Acad. Med., 26 : 251-254 (1950)
- REDSLOB E. : La fibroplasie rétrolenticulaire.
Ann. d'ocul., 184 : 246-252 (Mars 1951)
- REESE A.B. and PAYNE F. : persistence and hyperplasia of primary vitreous tunica vasculosa lentis or retrolental fibroplasia.
Am. J. Opth., 29 : 1-24 (Jan. 1946)
- REESE A.B. : RLF Am. J. OPHTH , 31 : 623-625 (May 1948)
- REESE A.B. : Persistence and hyperplasia of primary vitreous; RLF. Two entities. Arch. Opth. 41 : 527-549 (May 1949)
- REESE A.B. : RLF. Arch. Opth. 44 : 754 (Oct. 1950)
- REESE A.B. : RLF Am. J. Opth., 34 : 763-765 (May 1951)
- REESE A.B. : Present status of RLF.
Sight-saving review, 2 : 68-69 (Summer 1951)
- REESE A.B. and BLODI F.C. : RLF Klin. Monatsbl.f. Augenh. 114 : 18-24 (Janv. 1949)
- REESE A.B. : Retinal dysplasia. Am. J. Opth. 33 : 23-32 (Jan. 1950)
- REESE A.B. : RLF Proc. XVI Internat. Cong. Opth. London, I : 445-449 (Jul. 1950)
- REESE A.B. : RLF. Am. J. Opth. 34 : 1-24 (Jan. 1951)
- REESE A.B., LOCKE J.C., SILVERMAN M.A. and DAY R. : Results of use of corticotropine (ACTH) in treatment of RLF.
Arch. Opth., 47 : 551 (May 1952)
- REESE A.B., BLODI F.C. et LOCKE J.C. : Pathology of early retrolental fibroplasia Am. J. Opth. 35 : 1407-1425 (Oct. 1952)
- REMKY H. - Die retrolentale fibroplasie.
Deutsche medizinische Wochenschrift. Stuttgart - 79 : 559 (Avril 1954)
- Retrolental fibroplasia : Brit. Med. J. London No. 4868 : 610-611 (Sep. 1953)
- Retrolental fibroplasia : An unsolved problem.
J.A.M.A., 150 : 221 (Sep. 1952)
- Retrolental fibroplasia : Symposium presented at the 146 th annual meeting of the Med. Soc. of the State of New York. (May 1952)
N.Y. State J. Med., 52 : No.23 (Dec. 1952)

- Retrolental fibroplasia : with cataract extraction.
Am. J. Ophth., 36 : 1291 (Sep. 1953)
- Retrolental fibroplasia and oxygen.
J. of Pediatrics 44 : 122-123 (Editor Column (Janv.1954)
- Retrolental fibroplasia. The Lancet London N° 6822
p. 1127 (May 1954)
- REZZA E., CITRONI M. : La fibroplasia retrolenticolare :
contributo di un caso clinico. Acta Paediat. latina Parma, 6 : 89-99 (Mars Avri. 1953)
- RICHARDSON R.C. : RLF. Am. J. Ophth., 33 : 1153 (July 1950)
- RIVIERE B. : A propos de 5 cas de RRL des prématurés.
Thèse Paris (1953)
- ROSSIER A. : Communication aux journées d'études et
d'information sur le nouveau-né et le prématuré.
Ecole de Puériculture Paris (Octobre 1954) -
Technique et réglage de l'oxygènothérapie dans l'élevage
de Prématurés;
- ROSSIER A. et POTIRON. Les transfusions systématiques
de sang chez les prématurés.
Arch. franç. Pediat. 2 (1952)
- RUDOLPH C.J. and SIRLIN E.M. : RLF and anoxia
J. Indiana M.A. 44 : 1161-1163 - Dec.1951
- RUNGE P.M. RLF. eye defect in premature infants.
Sight-saving Rev., 17 : 44-48 (Spring 1947)
- RYAN H. : RLF. A clinicopathologic study. Am. J. Ophth.
35 : 329-341 (Mar. 1952)
- RYCHENER R.O. : RLF. Illinois M.J. 96 : 299-302 (Nov.1949)
- RYCHENER R.O. : 2 cases of RLF. Am. J. Ophth. 33 : 128
(Jan. 1950)
- Samilson R.L. : RLF. Arch. Pediat., 68 : 79-84 (Fev.51)
- SANDERS T.E. : Pseudoglioma. A clinicopathologic study
of 15 cases. Part II Pathologic classification.
Am. J. Ophth. 35 : 199-213 (Fev.1952)
- SCHEIE H.G., TYNER G.S., BUESSLER J.A. et ALFANO J.E. :
Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone in
ophthalmology.
Arch. Ophth., 45 : 301-316 (Mar. 1951)
- SCHONENBERG H., ELKY H. Zur retrolentalen fibroplasie.
Monatsch. fur Kinderheilkunde, 99 : 374-377 (Oct.1951)
- SCOTT G. RLF or retinopathy of prematurity
Proc. Roy. Soc. Med. London 47 : 492-494 (June 1954)

- SILVERMAN W.A., DAY R.L. et BLODI F.C. : Inhibition of growth and other effects of ACTH in premature infants.
Pediat. 8 : 177-191 (Aug.1951)
- SILVERMAN W.A., BLODI F.C., et LOCKE J.C. : Incidence of RLF in New York nursery. Arch. Ophth., 48 : 698-711 (Dec.1952)
- SITCHEVSKA O : RLF in premature infants : Terry's syndrome.
Arch. Ophth. 36 : 362 (Sep. 1946)
- SMART - Van der HOEVEN J. et MAK Th : Rétrolentale fibroplasie en zuurstof (influence remarquable de l'oxygénothérapie dans 2 cas de FRL).
Manschrift voor kindergeneeskunde. XXème année No. 8 : 276-285 (Sep. 1952)
- SMITH H.C. : RLF. Am. J. Ophth., 33 : 1446 - 1447 (Sep. 1950)
- SNYDER S.S. : Effect of maternal smallpox vaccination during pregnancy on the eyes of the infants.
Am. J. Ophth. 34 : 1713-1715 (Dec. 1951)
- SODIUM RESTRICTION and RLF : Nutrition Rev. N.Y. II No. 4 : 103-104 (Apr.53)
- SPEERT H., BLODI F.C. et REESE A.B. : RLF hazard of premature birth. Am. J. Obst. et Gynec., 59 : 246-258 (Feb.1950)
- SPIRO B. : Bilateral RLF. Am. J. Ophth., 30 : 1026 (Aug.1947)
- STADIE W.C., RIGGS D.C. et HAUGGARD N. : Oxygen poisoning.
Am. J. M. Sc., 207 : 86 (1944)
- SWETS E. : RLF Am. J. Ophth. 33 : 298 (Fev. 1950)
- SZEWCZYK T.S. : RLF. : Etiology and prophylaxis. A preliminary report. Am. J. Ophth., 34 : 1649-1650 (Dec. 1951)
- SZEWCZYK T.S. : RLF.: etiology and prophylaxis.
Am. J. Ophth. 35 : 301-310 (Mar.1952)
- SZEWCZYK T.S. : RLF. and related ocular diseases. Classification, etiology and prophylaxis. Am. J. Ophth. Chicago, 36 : 1336-1361 (Oct.1953)
- SZEWCZYK T.S. : RLF. Pediat. clinics of North America, I : 607-623 (Aug. 1954)
- TERRY T.L. : Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens.
Preliminary Report Am. J. Ophth. 25 : 203-204 (Fev.1942)
- TERRY T.L. : Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis.
Am. J. Ophth. 25 : 1409-1423 (Dec. 1942)

- TERRY T.L. : Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Report of cases; clinical aspect.
Arch. Opth. 29 : 36-53 (Jan. 1943)
- TERRY T.L. : Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. Etiologic factors.
Arch. Opth., 29 : 54-65 (Jan. 1943)
- TERRY T.L. : RLF. In the premature infants. Further studies on fibroblastic overgrowth of the persistent tunica vasculosa lentis.
Tr. Am. Opth. Soc., 42 : 383-396 (May 1944)
- TERRY T.L. : Ocular maldevelopment in extremely premature infants. RLF. General consideration. J.A.M.A. 128 : 582-584 (June 1945)
- TERRY T.L. - RLF. Advances in Pediatrics, New York, Interscience Publishers Inc., 3 : 55-67 (1948)
- TOBLER W. : Prophylaxie de la pneumonie interstitielle et de la FRL des prématurés. Medecine et hygiène. Genève.
No special : 230-231 (7 Juin 1952)
- TOBLER W. : Zur Prophylaxie der interstitiellen pneumonie der Frühgeburten und der RLF.
Annales paediat. Basel. 180 : 289 - 299 (Avri. Mai 1953)
- TURNBULL W. : RLF. Tr. Canada Opth. Soc. 14 th. annual meeting : 29-35 (June 1948)
- TYNER G.S. : Ophthalmoscopic findings in normal premature infants - Arch. Opth., 45 : 627-629 (June 1951)
- TYNER G.S., et PRAYER W.C. : Clinical and autopsy findings in early RLF.
Report of a case. Arch. Opth., 46 : 647-654 (Déc. 1951)
- UNSWORTH A.C. : RLF; a preliminary report.
Arch. Opth. 40 : 341-346 (Sep. 1948)
- UNSWORTH A.C. : RLF or ophtalmic dysplasia of premature infants. Tr. Am. Opth. Soc., 47 : 738-771 (June 1949)
- VAIL D : TERRY - OWENS'S disease. Am. J. Opth., 31 : 738 (June 1948)
- VAIL D.; The puzzle of RLF. Am. J. Opth., 35 : 424-426 (March. 1952)
- WAARDENBURG P. : Gerzaken van RLF (Facteurs étiologiques de la FRL.) Nederlandsch Tijdschrift voor geneeskunde; Amsterdam
97 : 814-816 (Mars 1953)

- WARKANY J. et SCHRAFFENBERGER E. : Congenital malformations of eyes induced in rats by maternal vitamin A deficiency. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 57 : 49-52 (Oct. 1944)
J. Pediat., 25 : 471 (1944)
Arch. Ophth., 35 : 150-169 (Feb. 1946)
 - WINNING C.H.O. von : Retrolentale fibroplasie en ablatio falciformis congenita, twee verwante beelden. Nederl. tijdschr. v. geneesk., 94 : 2868-2869 (Sep. 1950)
 - WINNING C.H.O. von : Nederlanden ervarigan over RLF. Maandschrift voor Kindergeneesk. XXème année N° 8 : 268-275 (Sept. 1952)
 - WINNING C.H.O. : RLF. and other forms of pseudoglioma St. Gra-venhage. Thèse de Med. Leiden (Dec. 1952)
 - WITTMER H. : Eye infections caused by malnutrition. Med. Klin. 46 : 233-236 (1951)
 - WOLFF E. : Pathologic aspects of RLF. Am. J. Ophth. 33 : 1768-1774 (Nov. 1950) -
 - WOODS A.C. : Clinical and experimental observations on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. Am. J. Ophth., 33 : 1325-1349 (Sep. 1950)
 - ZACHARIAS L. : RLF : a survey. Am. J. Ophth. 35 : 1426-1454 (Oct/ 1952)
 - ZACHARIAS L. : Progress in the studie of RLF. Paper presented at the annual conference of the National Soc. for the prevention of blindness. Inc. N.Y. Publication N° 191 Mar. 1953)
 - ZANEN J. et MEUNIER A. : FRL. Bull. Soc. fr. opht. 64 : 128-159 (1951)
-

